Neuropsihologia bolilor neurodegenerative

M. ª Ángeles Durado
Maria Matará
Raser Pueyo

EDITORIAL
SINIEZĂ

Neuropsihologia bolilor neurodegenerative

booksmedicos.org

Vizitați site-ul nostru web: **www.sintesis.com.**
Acolo veți găsi catalogul complet și adnotat.

Cu excepția cazurilor permise de lege, orice formă de reproducere, distribuire, comunicare publică sau transformare a acestei opere fără autorizația deținătorilor drepturilor de autor este interzisă . Încălcarea acestor drepturi va atrage sancțiuni.

Încălcarea drepturilor menționate anterior poate constitui o infracțiune împotriva proprietății intelectuale (articolele 270 și următoarele din Codul Penal spaniol). Centrul Spaniol pentru Drepturi Reprografice (www.cedro.org) asigură respectarea acestor drepturi.

Neuropsihologia bolilor neurodegenerative

M. Ángeles Jurado Luque
Maria Mataró Serra
Roser Pueyo Benito

EDITORIAL SINTEZĂ

Toate drepturile rezervate. Este interzisă, sub
sancțiunile penale și daunele civile prevăzute de lege, reproducerea, înregistrarea
sau transmiterea acestei publicații, în întregime sau parțial,
prin orice sistem de recuperare a informațiilor și prin orice mijloace,
fie ele mecanice, electronice, magnetice, electro-optice, prin fotocopiere
sau prin orice alte mijloace, fără autorizația prealabilă scrisă
a Editorial Síntesis, SA.

© M. Ángeles Jurado Luque
Maria Mataró Serrat
Roser Pueyo Benito

© EDITORIAL SÍNTESIS, SA
Vallehermoso, 34. 28015 Madrid
Telefon 91 593 20
98 http://www.sintesis.com

ISBN: 978-84-995888-3-4
Depozit legal: M. 23.385-2013

Tipărit în Spania

Index

Prezentare 9

1. ***Îmbătrânirea normală, afectarea cognitivă ușoară și demența*** 11
M. către Ángeles Jurado

1.1. Îmbătrânire normală 12
1.2. Insuficiență cognitivă ușoară 17
1.3. Demență 26
1.3.1. Evaluare neuropsihologică 30

2. ***Boala Alzheimer*** 35
M. către Ángeles Jurado

2.1. Aspecte clinice și diagnostice 36
2.2. Neuropatologie și neuroimagistică 45
2.2.1. Neuropatologie 46
2.2.2. Neuroimagistică 49
2.3. Neuropsihologie 55
2.3.1. Memorie 56
2.3.2. Limba 57
2.3.3. Abilități practice 58
2.3.4. Abilități gnostice 59
2.3- 5- Funcții executive 60
2.3.6. Alte aspecte emoționale și comportamentale 60
2.3- 7- Evaluare neuropsihologică 62

3. ***Deficiență cognitivă vasculară*** 65

Maria Mataró

3.1. Aspecte clinice și diagnostice 66
3.1.1. Boala cerebrovasculară clinică 66
3.1.2. Boală cerebrovasculară subclinică 67
3.1.3. Criterii de diagnostic 68
3.2. Neuropatologie și neuroimagistică 72
3.2.1. Patologia vaselor de sânge 73
3.2.2. Tipuri de leziuni vasculare 75
3.2.3. Tipuri de afectare cognitivă vasculară în funcție de patologie Vascular subiacent 78
3.2.4. Coexistența factorilor vasculari și neurodegenerativi în patogeneza demenței. Boala Alzheimer mixtă și demența vasculară 80
3.2.5. Factori de risc vascular 82
3.2.6. Neuroimagistica în deficiența cognitivă vasculară 85
3.3. Neuropsihologie 87
3.3.1. Deficiență cognitivă în declinul cognitiv vascular 87
3.3.2. Explorare neuropsihologică 95

4. ***Degenerarea lobară frontotemporală*** 101
Maria Mataró

4.1. Aspecte clinice și diagnostice 102
4.1.1. demenței frontotemporale 104
4.1.2. Demență semantică și afazie progresivă non-fluentă 108
4.2. Neuropatologie și neuroimagistică 111
4.2.1. Neuropatologie 111
4.2.2. Neuroimagistică 113
4.3. Neuropsihologie 116
4.3.1. Varianta comportamentală a demenței frontotemporale 116
4.3.2. Demență semantică 117
4.3.3. Afazie progresivă non-fluentă 119
4.3.4. Evaluare neuropsihologică 120

5. ***Boala Parkinson ..... și demența cu corpi Lewy*** 123
Roser Pueyo

5.1. Boala Parkinson 124
5.1.1. Aspecte clinice și diagnostice 124
5.1.2. Neuropatologie și neuroimagistică 127
5.1.3. Neuropsihologie 131
5.2. Demență .....cu corpi Lewy 138
5.2.1. Aspecte clinice și diagnostice 138
5.2.2. Neuropatologie și neuroimagistică 140
5.2.3. Neuropsihologie 145

6. ***parkinsonisme atipice .....*** 153
Roser Pueyo

6.1. Atrofie multisistemică 153
6.1.1. Aspecte clinice și diagnostice 153
6.1.2. Neuropatologie 156
6.1.3. Neuroimagistică 156
6.1.4. Neuropsihologie 157
6.2. Paralizie supranucleară progresivă 158
6.2.1. Aspecte clinice și diagnostice 158
6.2.2. Neuropatologie 160
6.2.3. Neuroimagistică 162
6.2.4. Neuropsihologie 163
6.3. Degenerarea corticobazală 164

7. ***Boala Huntington și alte tulburări de mișcare*** 169
Roser Pueyo

7.1. Boala Huntington 169
7.1.1. Aspecte clinice și diagnostice 170
7.1.2. Neuropatologie și neuroimagistică 172
7.1.3. Neuropsihologie 176
7.2. Alte tulburări de mișcare 183
7.2.1. Boli ale neuronului motor 183
7.2.2. Degenerarea cerebeloasă 189

8. ***Scleroză multiplă*** 191
M. către Ángeles Jurado

8.1. Aspecte clinice și diagnostice 191
8.2. Neuropatologie și neuroimagistică 196
8.2.1. Neuropatologie 196
8.2.2. Neuroimagistică 198
8.3. Neuropsihologie 203
8.3.1. Memorie 205
8.3.2. Eficiența în procesarea informațiilor 205
8.3.3. Funcții executive 207
8.3.4. Funcții vizoperceptive 207
8.3.5. Alte aspecte emoționale și comportamentale 208
8.3.6. Evaluare neuropsihologică 208

9. ***Intervenția neuropsihologică în îmbătrânire și demențele*** 213
Maria Mataró și Roser Pueyo

9.1. Dovezi actuale ale eficacității 214
9.2. Intervenții specifice 217
9.2.1. Îmbătrânirea 217
9.2.2. Insuficiență cognitivă ușoară 222
9.2.3. Boala Alzheimer 223
9.2.4. Boala Parkinson 228
9.2.5. Scleroză multiplă 230

Literatură 233

Prezentare

Neuropsihologia este o disciplină care studiază relația dintre funcția creierului și procesele psihologice. În ultimii ani, a existat o schimbare în înțelegerea mecanismelor cerebrale care stau la baza proceselor cognitive, comportamentale și motorii. De la abordarea localizaționistă clasică, care urmărea să coreleze o funcție cu o locație, am trecut la o perspectivă mai holistică, centrată pe circuit și care investighează contribuția rețelelor neuronale distribuite pe scară largă. Această schimbare de paradigmă a fost posibilă datorită progreselor tehnologice atât în imagistica cerebrală, cât și în metodele analitice din ce în ce mai complexe, care ne permit să detectăm modificări subtile în rețelele funcționale și structurale.

Această carte își propune să ofere o imagine de ansamblu actualizată asupra neuropsihologiei bolilor neurodegenerative. Aceste boli ale sistemului nervos sunt caracterizate prin modificări ale funcționării cognitive, emoționale și comportamentale a celor afectați. Unele dintre ele sunt deosebit de răspândite în contextul nostru și reprezintă o problemă gravă de sănătate în societatea noastră. Deși nu toate sunt asociate cu îmbătrânirea, aceasta este adesea un factor de risc semnificativ . Creșterea speranței de viață a fost asociată cu o incidență mai mare a declinului cognitiv și a unor tipuri de demență.

A fost realizată o analiză a principalelor tulburări neurodegenerative, luând în considerare nu doar prevalența și impactul funcțional pe care îl pot avea, ci și relevanța lor ca modele de patologie. Astfel, includem boli foarte frecvente, cum ar fi Alzheimer, boli rare, dar prototipice, cum ar fi boala Huntington, și boli care afectează în special tinerii, cum ar fi scleroza multiplă.

Cartea este structurată în nouă capitole. Primul trece în revistă caracteristicile - îmbătrânirii normale, conceptul de afectare cognitivă ușoară și introduce particularitățile demenței și evaluarea acesteia. Al doilea capitol este dedicat celei mai cunoscute și

prevalente cauze a demenței: boala Alzheimer. Al treilea capitol trece în revistă afectarea cognitivă vasculară, cel mai eterogen tip, dar de o importanță capitală în ceea ce privește prevenirea . Degenerarea lobară frontotemporală face obiectul celui de-al patrulea capitol, un grup de tulburări deosebit de importante la persoanele de vârstă mijlocie. Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy sunt explicate împreună în capitolul cinci pentru a sublinia necesitatea abordării lor dintr-o perspectivă comună. Capitolul șase este dedicat altor tulburări de mișcare: atrofia multisistemică, paralizia supranucleară progresivă și degenerarea corticobazală. Pe de altă parte, tulburările de mișcare, cum ar fi bolile neuronilor motori și degenerarea cerebeloasă, sunt incluse în capitolul șapte, alături de boala Huntington, cea mai cunoscută tulburare din perspectivă genetică. În capitolul opt, discutăm despre scleroza multiplă, principala boală neurodegenerativă a substanței albe care interferează semnificativ cu calitatea vieții celor afectați. Capitolul final este dedicat intervenției neuropsihologice în îmbătrânire și demență. Subliniem abordarea bazată pe dovezi ca forță motrice din spatele alegerilor noastre de intervenție ca profesioniști în acest domeniu.

Autorii acestei cărți sunt profesori de neuropsihologie la Universitatea din Barcelona și am încercat să răspundem unei nevoi exprimate de studenții noștri, atât la licență, cât și la masterat. Această carte este destinată lor, dar și oricui lucrează în domeniu și își dorește o abordare științifică și actualizată a subiectului. Sperăm că am reușit.

1

Îmbătrânirea normală, afectarea cognitivă ușoară și demența

Majoritatea oamenilor experimentează un declin cognitiv treptat, de obicei legat de memorie, de-a lungul vieții. Declinul este de obicei minor și, deși poate fi deranjant, nu afectează capacitatea funcțională. O minoritate de oameni, poate una din sute, îmbătrânesc grațios, cu un declin cognitiv mic sau deloc și sunt considerați exemple de îmbătrânire reușită. Cu toate acestea, o altă traiectorie a îmbătrânirii este caracterizată de un declin al funcției cognitive mai mare decât cel așteptat în cazul îmbătrânirii tipice; acest declin este de obicei recunoscut de cei care îl experimentează și, ocazional, de cei din jurul lor. Această afecțiune este cunoscută sub numele de insuficiență cognitivă ușoară și a primit o atenție considerabilă în practica clinică și cercetare (Petersen, 2011).

Demența este un sindrom cauzat de o boală a creierului, de obicei cronică sau progresivă, care poate afecta multiple funcții corticale superioare , inclusiv memoria, gândirea, orientarea, înțelegerea, calculul, învățarea, limbajul și judecata. Aceste deficiențe cognitive sunt adesea însoțite și uneori precedate de un declin al controlului emoțional sau social, al comportamentului sau al motivației. Sindromul apare dintr-o gamă largă de cauze care afectează creierul în mod primar sau secundar. Boala Alzheimer (BA) este cea mai frecventă formă de demență, reprezentând posibil 60-70% din cazuri. Alte boli majore includ demența vasculară, demența cu corpi Lewy și demențele frontotemporale. Limitele dintre subtipuri nu sunt întotdeauna clare, iar formele mixte coexistă adesea (Organizația Mondială a Sănătății [OMS], 2012).

1.1. Îmbătrânirea normală

De la naștere până la aproximativ 3 ani, creierul se cvadruplează în greutate. Urmează apoi o

perioadă de creștere mai lentă, până când creierul atinge dimensiunea maximă în jurul vârstei de 19 ani, moment în care cântărește de aproximativ cinci ori mai mult decât greutatea la naștere. Greutatea creierului rămâne stabilă până la vârsta de 45 sau 50 de ani. După acest moment, începe un declin lent. S-a estimat că până la vârsta de 86 de ani, creierul se va fi micșorat cu aproximativ 11% față de greutatea sa la vârsta de 19 ani. Pe măsură ce greutatea creierului scade, ventriculele și șanțurile corticale cresc în dimensiune. Concomitent, volumul substanței cenușii și albe scade, dar în ritmuri diferite. La vârsta de 20 de ani, raportul dintre substanța cenușie și substanța albă este de 1,28:1. Până la vârsta de 50 de ani, acest raport este de 1,13:1. Aceasta reflectă maturarea substanței albe în timpul maturității timpurii. Cu toate acestea, până la vârsta de 100 de ani, raportul crește la 1,55:1, indicând o reducere diferențială a substanței albe odată cu vârsta. Diferite regiuni ale creierului scad, de asemenea, în volum în ritmuri diferite . Scăderea anuală a volumului la persoanele de vârstă mijlocie reprezintă 0,23% pentru creier în ansamblu. Această reducere este mai mare în lobul frontal , ajungând la 0,55% anual. În lobul temporal , este de 0,28%, cu o rată ușor mai mare în hipocampus și amigdală (0,30%). Pierderea de substanță cenușie este liniară cu vârsta, în timp ce pierderea de substanță albă este întârziată până la vârsta mijlocie. Îmbătrânirea implică o modificare a formei hipocampusului. Pierderea volumului normal are loc în principal în capul hipocampusului și subicul (în boala Alzheimer, cea mai mare pierdere apare și în partea laterală a corpului). La persoanele vârstnice normale, pierderea de substanță cenușie variază de la 0,11% la 0,18% pe an și este cea mai pronunțată în girusul frontal inferolateral, girusul temporal superior mijlociu și posterior și în zonele parietale posterioare (în boala Alzheimer, este mai mare în girusul temporal medial și cingulat posterior). Pierderea volumului de substanță albă apare în toate regiunile creierului, cu o pierdere mai mare în regiunile frontale și temporale. Pierderea de substanță cenușie poate fi cea mai mare între vârstele de 50 și 70 de ani și devine mai graduală ulterior. Pierderea este cea mai mare în zonele de asociere corticală frontală și parietal. Multe studii confirmă pierderea relativ mai mare de substanță cenușie în lobii frontali. Aceasta poate fi asociată cu modificări ale substanței albe la imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Pierderea frontală de substanță cenușie este mai mare la femei, în special la vârsta mijlocie, în jurul menopauzei. La bărbați, pierderea de substanță cenușie este mai mare în hipocampus (Romanowsky și Wilkinson, 2011).

Studiile neuroimagistice au detectat modificări ale fluxului sanguin funcțional . O constatare replicată pe scară largă este că activarea prefrontală bilaterală este crescută la adulții în vârstă comparativ cu participanții mai tineri în timp ce efectuează aceeași sarcină. Pe baza acestor rezultate, modelul HAROLD *(Hemispheric asymmetry reduction in older adults - reducerea asimetriei emisferice la adulții mai tineri)* postulează că, în aceleași circumstanțe , activarea prefrontală este mai puțin lateralizată. O altă constatare neuroimagistică este reducerea legată de vârstă a activității occipitotemporale, legată de o creștere a activității frontale. Această deplasare posteroanterioră, denumită PASA *(Posterior-anterior shift in aging - deplasare postero-anterioră în aging),* a fost găsită în multe funcții cognitive , inclusiv în atenție, procesare vizuospațială și memorie. Modelul CRUNCH *(Compensation-related*

utilization of neural circuits hypothesis - ipoteza utilizării circuitelor neuronale legate de compensare) propune că, atunci când sarcina creşte, sunt activate mai multe regiuni corticale . Cu toate acestea, din cauza eficienței de procesare mai scăzute la vârstnici, aceștia trebuie să implice aceste regiuni chiar și la niveluri de încărcare mai mici decât adulții tineri (Drag și Bieliauskas, 2010; Fabiani, 2012).

Pentru a explica aceste modificări funcționale legate de vârstă, a fost propusă teoria compensării funcționale. Această teorie postulează că modelul descris reflectă implicarea unor regiuni cerebrale alternative pentru a compensa declinul cognitiv. Creierul îmbătrânit trebuie să activeze mai multe zone ale creierului pentru a îndeplini sarcina. Cu toate acestea, această compensare nu este întotdeauna eficientă. Pe lângă activarea crescută, modelele funcționale tind, de asemenea, să devină mai puțin specifice odată cu vârsta. S-a sugerat că declinul - integrității neuronale duce la o specializare sau dediferențiere redusă (de exemplu, adulții în vârstă activează regiunile corticale posterioare mai puțin specific decât adulții mai tineri atunci când procesează informații vizuospațiale). O altă ipoteză este cunoscută sub numele de ipoteza GOLDEN *(* Creșterea diferențelor pe tot parcursul vieții explică îmbătrânirea normală). Această ipoteză se bazează pe ideea că îmbătrânirea normală (spre deosebire de îmbătrânirea patologică) reprezintă procese de maturare care provoacă modificări progresive în distribuția abilităților mentale de-a lungul vieții. Într-adevăr, fenomenele cerebrale observate în îmbătrânirea normală sunt deja evidente, în condiții adecvate, la adulții mai tineri. Printre fenomenele care pot fi interpretate conform cadrului Golden se numără reducerea capacității memoriei de lucru, modificări ale proceselor inhibitorii , creșteri ale activării lobului frontal și lipsa suprimării răspunsurilor bazate pe repetiție (Drag & Bieliauskas, 2010; Fabiani, 2012).

Neuropsihologia îmbătrânirii studiază schimbările cognitive, emoționale și comportamentale legate de modificările cerebrale din timpul îmbătrânirii. De obicei, se face o distincție între îmbătrânirea normală, resimțită de majoritatea populației, și îmbătrânirea patologică, care este legată de boli neurodegenerative și de declin cognitiv mai mare decât cel așteptat pentru vârsta individului. Clasic, se considera că îmbătrânirea normală implică o pierdere drastică de neuroni, dar această viziune a fost rafinată . Modificările cerebrale asociate cu îmbătrânirea prezintă o mare variabilitate, atât între indivizi, cât și în cadrul acestora. Aceste modificări variază în funcție de regiunea creierului și dacă apar în substanța cenușie sau albă.

Printre factorii care determină eterogenitatea îmbătrânirii, merită evidențiați starea generală de sănătate, factorii ereditari, nivelul activității fizice și cognitive, nivelul educațional și/sau social, precum și factorii economici, sociali și familiali.

Multe dintre schimbările cognitive considerate normale în timpul îmbătrânirii sunt legate de implicarea crescută a lobilor frontali, a striatumului și a substanței albe. Într-adevăr, performanța în fluența verbală, inhibiție , planificare, autoreglare, memorie prospectivă și de lucru și alte funcții executive scade odată cu vârsta. Adulții în vârstă tind să prefere rutina în locul situațiilor noi, sarcinile secvențiale în locul celor simultane și activitățile obișnuite în locul schimbărilor bruște.

Dificultățile în inițierea independentă a strategiilor adecvate pot afecta performanța în alte

sarcini cognitive. Funcția executivă nu scade uniform în toate componentele sale. Îmbătrânirea normală are un impact mai mare asupra memoriei de lucru decât asupra memoriei pe termen scurt . Pe măsură ce complexitatea sarcinilor memoriei de lucru crește, cresc și dificultățile legate de vârstă. Atenția susținută, sau capacitatea de a menține vigilența în timp, este un proces atențional simplu, care nu este afectat de îmbătrânirea normală. Cu toate acestea, atenția selectivă , atenția divizată și inhibiția scad odată cu vârsta (Drag & Bieliauskas, 2010).

În ceea ce privește memoria, adulții sănătoși în vârstă prezintă o afectare mai mare a memoriei episodice decât a memoriei semantice și o afectare mai mare a memoriei de reamintire decât a consolidării , prezentând astfel un profil mai asemănător cu deteriorarea lobului frontosubcortical decât cu deteriorarea lobului temporal medial. Memoria episodică se referă la reamintirea conștientă a evenimentelor trecute, cum ar fi nunta ta de acum 40 de ani, o conversație telefonică săptămâna trecută sau o listă de cuvinte auzite cu 30 de minute mai devreme. În general, memoria episodică scade odată cu vârsta, deși aspectele care necesită efort scad mai mult decât cele care sunt efectuate automat și pe baza familiarității. Îmbătrânirea afectează codificarea informațiilor noi, în special atunci când este necesară o procesare strategică sau care necesită efort. Reamintirea informațiilor este, de asemenea, afectată în funcție de gradul de efort necesar. Recunoașterea informațiilor, care este relativ pasivă sau lipsită de strategie, este mai puțin afectată de vârstă decât reamintirea liberă, care necesită o capacitate de procesare mai mare. Memoria semantică se referă la stocarea cunoștințelor factuale; de exemplu, definiția cuvintelor, evenimente istorice sau capitalele țărilor. Memoria semantică, spre deosebire de memoria episodică , crește odată cu vârsta (Drag și Bieliauskas, 2010).

Familiaritatea este sentimentul de recunoaștere în absența detaliilor contextuale; de exemplu, este posibil să recunoști o persoană ca fiind familiară, dar să nu-ți amintești detalii specifice despre ea. Familiaritatea este legată de cortexul entorinal, care este mai puțin afectat de vârstă, în timp ce reamintirea este mai dependentă de hipocampus. În mod normal, familiaritatea și reamintirea lucrează împreună pentru recunoaștere, dar odată cu îmbătrânirea, predominanța primei poate duce la recunoașteri false sau amintiri false. Memoria sursă sau context (caracteristicile spațiale, temporale sau sociale ale condițiilor sau contextului unei amintiri) este mai afectată odată cu îmbătrânirea decât memoria conținutului sau a faptelor în sine. Memoria prospectivă este capacitatea de a-ți aminti evenimente viitoare, cum ar fi urarea unui prieten la mulți ani. Memoria prospectivă poate fi bazată pe timp (administrarea medicamentelor la o anumită oră) sau pe evenimente (administrarea medicamentelor la prânz). Această capacitate de a „ține minte să-ți amintești" este afectată odată cu vârsta, pe măsură ce indiciile interne și procesele auto-inițiate devin mai puțin accesibile (Drag & Bieliauskas, 2010).

În ceea ce privește limbajul, acesta este considerat a fi funcția cel mai puțin afectată de îmbătrânirea normală, iar aspecte precum vocabularul se pot chiar îmbunătăți pe parcursul vieții. Dificultăți ușoare în regăsirea cuvintelor (anomie crescută sau fenomenul de „vârf-de-limbi") sunt frecvente. Fenomenul de „vârf-de-limbi" a fost legat mai mult de o problemă de

regăsire fonologică decât de accesul lexical la informații (Drag & Bieliauskas, 2010; Barroso et *al.,* 2011).

Deficitele vizuosenzoriale și în special vizuospațiale la adulții în vârstă, comparativ cu limbajul păstrat, au fost asociate cu o implicare mai mare a conexiunilor cortico-subcorticale la primii, în timp ce limbajul se bazează mai mult pe conexiuni corticocorticale. Cu toate acestea, este necesar să se controleze factori precum viteza de procesare a informațiilor, care scade odată cu vârsta, familiaritatea sarcinilor și impactul asupra aspectelor senzoriale - (înrăutățirea vederii și a auzului) (Barroso *et al.,* 2011).

Printre abilitățile vizuospațiale care scad odată cu vârsta se numără atenția vizuospațială, memoria vizuospațială, orientarea vizuospațială, rotația mentală și construirea sau copierea figurilor complexe. Multe dintre acestea sunt sarcini integrative care implică funcția executivă (Drag & Bieliauskas, 2010).

Încetinirea procesării informațiilor este una dintre cele mai confirmate descoperiri în îmbătrânirea normală. Într-atât încât unii autori au propus că majoritatea modificărilor cognitive legate de vârstă se datorează de fapt unei scăderi a vitezei de procesare, ceea ce afectează funcția cognitivă în două moduri: procesele limitate în timp nu pot fi executate eficient, iar rezultatele proceselor anterioare se pierd în timp, afectând performanța ulterioară (Drag & Bieliauskas, 2010; Fabiani, 2012).

Cunoștințele despre declinul cognitiv și fizic la adulții în vârstă ar conduce la prezicerea unui declin semnificativ al stării de bine și al reglării emoționale. Însă un paradox al îmbătrânirii este că frecvența afectului negativ și incidența depresiei scad de fapt. Comparativ cu adulții mai tineri, adulții în vârstă acordă atenție diferitelor tipuri de stimuli emoționali și își reglează emoțiile diferit. În ceea ce privește atenția și memoria, adulții în vârstă, mai mult decât adulții mai tineri, prezintă adesea o preferință pentru stimulii pozitivi față de cei negativi. Adulții în vârstă sunt mai buni decât adulții mai tineri la ignorarea stimulilor negativi care distrag atenția . În plus, odată cu vârsta, strategiile de reglare emoțională se schimbă în favoarea suprimării în detrimentul ruminației. Atunci când li se prezintă stimuli emoționali *(versus* neutri), adulții în vârstă prezintă o creștere mai mare a activității prefrontale decât adulții mai tineri. Rămâne de stabilit dacă aceste constatări sunt legate de faptul că regiunile prefrontale ventromediale, care susțin aceste strategii de procesare emoțională, declină structural mai puțin decât regiunile prefrontale laterale și dorsale. Persoanele în vârstă sunt capabile să își regleze afectele negative mai eficient decât tinerii, concentrându-și resursele asupra obiectivului și utilizând strategii adecvate vârstei, cum ar fi atenția (Mather, 2012).

Conceptul de îmbătrânire reușită a fost introdus pentru a explora ipoteza că îmbătrânirea nu este neapărat însoțită de deficitele tipice legate de vârstă. Studiul *Health ABC* (Yaffe *et al.,* 2009) a urmărit prospectiv 2.509 adulți în vârstă care funcționau bine la momentul înscrierii, la vârste cuprinse între 70 și 79 de ani. Funcția cognitivă a fost măsurată folosind *Modified Mini-Mental State Examination* la momentul inițial și după 3, 5 și 8 ani de urmărire. La 8 ani, 30% dintre participanți au prezentat o afectare redusă a funcției cognitive, 53% au prezentat un declin ușor, iar 16% au avut un declin cognitiv major . În modelul multivariat, variabilele

inițiale semnificativ asociate cu menținerea funcției cognitive față de experimentarea unui declin ușor au fost: vârsta, absolvirea de studii secundare sau superioare, atingerea unui nivel de citire de clasa a IX-a sau mai mare, practicarea de exerciții fizice săptămânale moderate sau viguroase și nefumatul. Au fost stabilite trei grupuri; unul dintre ele, cei care și-au menținut funcția cognitivă, a putut fi inclus în categoria îmbătrânirii reușite. Factorii comportamentali precum exercițiile fizice, abținerea din fumat și voluntariatul sunt factori modificabili care pot fi utilizați ca strategii pentru menținerea funcției cognitive la bătrânețe. Voluntariatul la bătrânețe, mai răspândit în rândul celor cu funcții cognitive prezervate, poate fi benefic prin crearea de rețele sociale, disponibilitatea resurselor și satisfacția emoțională. Pe lângă schimbările stilului de viață, educația și nivelul de lectură au prezis independent menținerea funcției cognitive, apărând ca factori distincti.

Recent (Harrison *și colab.,* 2012), „super-vârstnicii" au fost definiți ca indivizi cu vârsta de 80 de ani și peste, cu performanțe ale memoriei episodice cel puțin la fel de bune ca valorile normative pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 50 și 65 de ani. Acest grup a prezentat un cortex cerebral mai gros decât indivizii vârstnici de aceeași vârstă și niciun semn de atrofie în comparație cu grupul de vârstă sănătos de 50-65 de ani. În plus, o regiune a cortexului cingular anterior stâng părea mai groasă decât la indivizii mai tineri și sănătoși. Cu toate acestea, super-vârstnicii studiați nu atinseseră un nivel de educație deosebit de ridicat și nici nu păreau să fi avut performanțe excepționale ale memoriei în tinerețe . Sunt necesare studii suplimentare pentru a elucida factorii determinanți ai acestei forme de îmbătrânire.

1.2. Insuficiență cognitivă ușoară

Subiectul modificărilor cognitive în timpul îmbătrânirii a fost studiat timp de mulți ani și au fost utilizați diverși termeni, cum ar fi uitarea senilă benignă , afectarea memoriei legate de vârstă sau declinul cognitiv legat de vârstă. Deficiența cognitivă ușoară (*MCI*) a fost descrisă inițial la sfârșitul anilor 1980 de Reisberg și colegii săi, cu intenția de a clasifica indivizii la nivelul 3 pe Scala Globală de Deteriorare *(* GDS). În anii 1990, MCI a fost definită ca o afectare a memoriei care depășea ceea ce se asociază de obicei cu îmbătrânirea, dar lăsa intacte alte funcții cognitive. Criteriile originale ale lui Petersen sunt prezentate în Tabelul 1.1. Acest construct corespundea indivizilor destinați să dezvolte boala Alzheimer (BA), iar o mare parte din literatura ulterioară s-a concentrat pe acest subgrup. Mai recent, constructul MCI a fost lărgit prin observația că nu toți cei afectați de afectarea memoriei progresează spre BA, ci că alte fenotipuri clinice o fac. Prin urmare, la congresul internațional din 2003, criteriile pentru MCI au fost extinse pentru a include două subtipuri: amnestic (care include afectarea memoriei) și non-amnestic (afectarea altor domenii cognitive) (Petersen, 2007).

Tabelul 1.1. Criterii inițiale pentru deficiența cognitivă ușoară

- Reclamații despre memorie, de preferință coroborate de un informator
- Tulburări de memorie în funcție de vârstă și educație
- Funcția cognitivă generală este păstrată
- Activitățile vieții de zi cu zi intacte
- Fără demență

Criteriile inițiale rămân valabile, dar prin includerea tipului non- amnestic , plângerea se poate referi la orice funcție cognitivă. Această plângere trebuie coroborată printr-un examen al stării mentale și, dacă este posibil, printr-o evaluare neuropsihologică. Dacă evaluarea stabilește că pacientul, fără a fi dement, a prezentat declin cognitiv, putem vorbi despre insuficiență cognitivă ușoară (ICM). Dacă memoria este afectată în raport cu vârsta și educația pacientului, vorbim de ICM amnestic. Dacă memoria este singurul domeniu afectat, diagnosticul este ICM amnestic cu un singur domeniu; dacă alte funcții (executivă, vizuospațială sau de limbaj) sunt afectate, se numește ICM amnestic multi-domeniu. În mod similar, dacă memoria nu este afectată, se determină dacă există un singur domeniu afectat (ICM non-amnestic cu un singur domeniu) sau mai multe (ICM non-amnestic multi-domeniu) (Petersen, 2007).

În funcție de posibila etiologie, MCI amnestic poate progresa spre boala Alzheimer (BA) sau demență vasculară sau poate proveni din depresie. MCI non-amnestic poate progresa spre demență frontotemporală dacă este cu un singur domeniu sau spre demență cu corpi Lewy sau demență vasculară dacă este cu mai multe domenii. Forma non-amnestică de MCI este probabil mai puțin frecventă decât tipul amnestic și, atunci când progresează, duce de obicei la alte demențe decât BA. În studiile clinice cu pacienți cu MCI amnestic, peste 90% din cazurile care progresează spre demență prezintă semne clinice de BA (Petersen, 2011).

Prevalența estimată a deficienței cognitive ușoare (MCI) în studiile populaționale variază de la 10% la 20% la persoanele cu vârsta peste 65 de ani. Într-un studiu prospectiv efectuat pe persoane fără demență cu vârsta cuprinsă între 70 și 89 de ani, prevalența (proporția de cazuri) a MCI amnestic a fost de 11,1%, iar a MCI non-amnestic, de 4,9%. Comparativ cu incidența (cazuri noi) de demență în populația generală, care este de 1% până la 2% pe an, incidența în rândul pacienților cu MCI este semnificativ mai mare, cu o proporție anuală de 5% până la 10% în studiile populaționale și de 10% până la 15% în studiile clinice (reflectând faptul că deficiența cognitivă este mai avansată atunci când persoana solicită asistență medicală). Deși unele date sugerează că revenirea la cunoașterea normală are loc în până la 25% până la 30% din cazuri, studii prospective mai recente arată proporții mai mici. În plus, revenirea la cunoașterea normală în urmărirea pe termen scurt nu exclude progresia ulterioară. Sunt necesare perioade mai lungi de urmărire în studiile la nivel comunitar pentru a determina măsura în care ratele de progresie sunt consistente pe perioade extinse. Formele reversibile de MCI pot fi legate de depresie și de efectele secundare ale medicamentelor (Petersen, 2011).

Deși rata generală de progresie către demență în rândul pacienților diagnosticați cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI) este de 10% pe an, anumiți factori prezic o progresie mai rapidă. Gradul de afectare cognitivă la prezentare este un predictor clinic al progresiei, care este mai rapidă în rândul celor cu o afectare inițială mai mare, probabil pentru că aceștia sunt mai aproape de pragul pentru un diagnostic de demență. Datele longitudinale au arătat că progresia către demență este mai rapidă în rândul purtătorilor alelei s4 (APOE) (vezi Capitolul 2 pentru mai multe informații).

Un studiu recent bazat pe populație a arătat că, în rândul persoanelor cu insuficiență cognitivă ușoară (AMCI) amnestică, cele cu măsurători ale volumului hipocampic sub percentila 25 pentru vârsta și sexul lor prezintă un risc de două până la trei ori mai mare de progresie spre demență în decurs de doi ani, comparativ cu cele ale căror măsurători ale hipocampicului sunt peste percentila 75. Alte măsuri cantitative , cum ar fi volumele ventriculare mai mari, au fost, de asemenea, asociate cu progresia. Cu toate acestea, în prezent nu există criterii acceptate pentru atrofia hipocampică sau alți markeri propuși ai progresiei la RMN (Petersen, 2011).

Tipul de MCI care a primit cea mai mare atenție este, fără îndoială, cel care duce la boala Alzheimer, cunoscut și sub numele de MCI datorat bolii Alzheimer sau faza simptomatică de prememență a bolii Alzheimer (Albert *și colab.,* 2011). *Institutul Național pentru Îmbătrânire* (NIA) a stabilit recent criteriile prezentate în Tabelul 1.2.

deficienței cognitive ușoare
cauzate de boala Alzheimer

- Stabilirea criteriilor cognitive și clinice:
  - Plângere cognitivă care reflectă o modificare a cogniției determinată de pacient , un informator sau medic.
  - Dovezi obiective ale afectării unuia sau mai multor domenii cognitive (de obicei - memorie)
  - Menținerea independenței în abilitățile funcționale
  - Fără demență
- Examinați etiologia deficienței cognitive ușoare, compatibilă cu procesul fiziopatologic al bolii Alzheimer:
  - Excludeți cauzele vasculare, traumatice sau medicale ale declinului cognitiv.
  - Pentru a furniza dovezi ale declinului longitudinal al cogniției
  - Istoric compatibil cu factorii genetici ai bolii Alzheimer

Biomarkerii bolii Alzheimer (BA) (pe care îi vom discuta în Capitolul 2) au fost aplicați și la acești pacienți, dar utilizarea lor nu este încă suficient standardizată sau validată pentru

contexte clinice. Dintr-o perspectivă clinică, pacienții cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI) nu ar trebui etichetați ca având BA cu debut precoce, BA prodromală sau MCI de tip Alzheimer, deoarece pacientul și familia pot auzi doar de „boala Alzheimer" și nu pot aprecia lipsa de certitudine cu privire la asocierea cu BA. Medicii ar trebui să clarifice faptul că MCI este o afecțiune anormală, dar că evoluția sa specifică nu este încă pe deplin înțeleasă (Petersen, 2011).

Tehnicile de imagistică funcțională, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (18-FDG PET), care oferă un indice al integrității sinaptice, au fost, de asemenea, evaluate ca predictori ai progresiei spre demență. Studiile indică faptul că pacienții cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI) și modelul de hipometabolism în lobii parietali și temporali ai creierului, sugestiv pentru boala Alzheimer (BA), prezintă un risc de unsprezece ori mai mare de progresie în următorii doi ani, comparativ cu pacienții cu MCI fără acest model. Utilizarea imagisticii moleculare, în special a plăcilor de amiloid din creier, a fost studiată ca o posibilă abordare pentru stratificarea riscului. În unele studii, subiecții cu MCI la care amiloidul este detectat la PET folosind PiB (ligand Pittsburgh, care relevă amiloidul în creier) au o progresie mai rapidă spre BA. Cu toate acestea, amiloidul a fost detectat în autopsiile unor persoane clinic normale, indicând faptul că valoarea predictivă a acestei măsuri necesită investigații suplimentare. Modificările încărcăturii de amiloid la pacienții cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI) necesită investigații suplimentare pentru a evalua valoarea lor în progresia bolii. Markerii lichidului cefalorahidian (LCR), cum ar fi A42, t-tau și p-tau, sunt utili pentru diagnosticarea bolii Alzheimer (BA), dar nu sunt sensibili la progresia bolii și nu sunt utili pentru monitorizarea severității acesteia (Drago *et al.,* 2011; Petersen, 2011).

Conform analizei realizate de Drago *și colab* . (2011), memoria episodică și fluența semantică sunt cei mai fiabili markeri neuropsihologici ai progresiei de la afectarea cognitivă ușoară (MCI) la boala Alzheimer (BA). Atrofia hipocampică, volumul ventricular și atrofia cerebrală globală sunt markerii RMN structurali cu cele mai puternice dovezi. Conectivitatea și RMN-ul în stare de repaus utilizând RMN-ul funcțional, precum și markerii RMN ponderați prin difuzie în substanța albă temporală medială (cortexul cingular posterior și parahipocampus) și hipocampus, sunt markeri promițători, dar necesită validare suplimentară.

Evaluările atrofiei lobului temporal se corelează semnificativ cu progresia declinului cognitiv în grupul MCI, inclusiv o scădere în timp a scorurilor la *Evaluarea Demenței Clinice* (CDR) și la Mini-Mental *State Examination (* MMSE), precum și o performanță progresiv mai slabă la subtestul de memorie imediată din subtestul de memorie logică al *Scalei de Memorie Wechsler (WMS)* . Un scor mai mic la memoria logică întârziată se corelează, de asemenea, cu o rată mai rapidă de atrofie a lobului temporal. Subtestul Simbolului Digital , care evaluează viteza de procesare, este extrem de sensibil și specific pentru detectarea demenței, fiind unul dintre primele teste care arată afectare și se suprapune puțin cu performanța subiecților - *sănătoși* . De asemenea, performanța se deteriorează rapid pe măsură ce boala progresează. Boala Alzheimer începe în hipocampus și cortexul entorinal, iar modificările patologice se răspândesc ulterior la lobii temporali și cortexul cingular posterior. Ulterior, acestea invadează

neocortexul, în special regiunile temporală, parietal și prefrontal, iar deteriorarea acestor regiuni induce deficite de limbaj (anomie), apraxie, deficite vizuospațiale și disfuncții executive (Drago *et al.,* 2011).

Ratele de atrofie la nivelul hipocampului, cortexului entorinal și creierului global sunt mai mari la persoanele cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI) care progresează spre boala Alzheimer (BA) decât la cei cu MCI care rămân stabili. Rata de atrofie este, de asemenea, mai mare la pacienții cu BA cu progresie rapidă decât la cei cu progresie mai lentă. La pacienții cu MCI cu scoruri CDR între 0,5 și 1, rata anuală de atrofie este cea mai mare în lobul temporal medial, lobii temporali laterali mijlocii și inferiori, lobul parietal inferior și girusul cingular posterior. În cazul unei afectări mai severe (CDR între 1,5 și 2,5), atrofia se extinde la cortexul parietal, frontal și occipital lateral, urmată de cortexul cingular anterior. Ratele crescute de atrofie în toate regiunile neocorticale coincid cu afectarea clinică. Cu toate acestea, inițial, creșterea atrofiei este mai mare în cortexul temporal medial, în timp ce în stadiile ulterioare este mai mare în cortexul temporal lateral medial și inferior, cortexul parietal inferior și girusul cingular posterior. Mai multe studii au descoperit o rată relativ scăzută de atrofie hipocampică, de la 1% la 2,2% pe an la subiecții din grupul de control, de la 2,5% la 4,3% la subiecții cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI) și de la 2,8% la 4% la participanții cu boală Alzheimer (BA) ușoară. Majoritatea studiilor indică faptul că hipocampul prezintă rate anuale mai mari de atrofie în MCI progresiv (în jur de 3,7%) decât în MCI stabil (între 2,5% și 2,8%). Activitatea redusă în DMN *(rețeaua mod implicit,* vezi capitolul 2 pentru mai multe informații) este cel mai consistent marker printre markerii RMN funcționali, cu reduceri ale activității de repaus în hipocamp, girusul cingular posterior, precuneus și cortexul prefrontal în MCI (Drago *et al.,* 2011).

Intervalul de timp dintre debutul patologiei Alzheimer și apariția bolii Alzheimer clinice poate fi modificat de factori precum rezerva cognitivă sau rezerva cerebrală. Conceptul de rezervă a fost inițial inventat pentru a explica fenomenul conform căruia amploarea modificărilor histopatologice la autopsie nu corespundea întotdeauna gradului de afectare clinică și a fost acceptat ca fiind capacitatea de a tolera niveluri ridicate de leziuni cerebrale fără a prezenta simptome clinice. Rezerva cerebrală se referă la capacitatea creierului de a rezista la leziuni patologice, probabil datorită unei densități sinaptice mai mari sau a unui număr mai mare de neuroni sănătoși, astfel încât să rămână suficient substrat cerebral pentru a menține funcția normală. În schimb, rezerva cognitivă reprezintă capacitatea de a angaja rețele cerebrale alternative sau strategii cognitive pentru a face față efectelor patologiei prezente. Nu este clar, însă, dacă datele susțin o distincție clară între cele două constructe, deoarece mulți factori, cum ar fi statutul socioeconomic mai ridicat sau implicarea în activități stimulatoare cognitiv, pot contribui la ambele forme de rezervă. Studii recente sugerează că o rezervă ridicată influențează în primul rând capacitatea indivizilor de a tolera patologia bolii Alzheimer pentru perioade mai lungi, dar poate fi asociată cu un declin rapid atunci când se atinge un punct de cotitură și mecanismele compensatorii încep să eșueze (Sperling *et al.,* 2011).

Au fost propuse două ipoteze privind rezerva cognitivă: rezerva cognitivă activă (educația promovează o procesare cognitivă mai eficientă și utilizarea rețelelor cerebrale, încetinind declinul legat de vârstă) și rezerva cognitivă pasivă (persoanele cu niveluri mai ridicate de educație continuă să aibă performanțe mai bune decât colegii lor cu un nivel de educație mai scăzut, dar declinul are loc în același ritm). *Studiul longitudinal Victoria* (Zahodne *et al.,* 2011), care a urmărit peste o mie de participanți, a constatat că efectul benefic al educației a fost sesizabil în toate domeniile cognitive, dar cel mai semnificativ în fluența verbală și mai puțin în viteza de procesare a informațiilor . Cu toate acestea, educația nu a fost asociată cu gradul de declin, deși este demn de remarcat faptul că doar 3% dintre participanții din eșantion aveau mai puțin de nouă ani de școlarizare.

O altă posibilă abordare conceptuală este de a considera rezerva ca un indice al plasticității. Expunerea pe tot parcursul vieții la medii bogate în rezervă cognitivă, care interacționează cu predispozițiile genetice, poate conferi un potențial crescut de plasticitate cerebrală la anumiți indivizi. Expunerea la medii mai bogate, în special la începutul vieții, poate influența formarea și dezvoltarea căilor neuronale. Atunci când apar modificări cerebrale legate de vârstă sau patologice, iar indivizii trebuie să le contracareze pentru a face față provocărilor cognitive sau sociale, această plasticitate adaptivă superioară ar putea oferi o capacitate dinamică mai mare de a ajusta și remodela circuitele corticale, în special pe cele prefrontale. Acest lucru ar favoriza strategii de procesare cognitivă mai eficiente sau fenotipuri comportamentale mai stabile în rândul pacienților aflați la debutul demenței (Bartrés-Faz & Arenaza-Urquijo, 2011).

Studiile care evaluează funcția cognitivă în momente multiple înainte de demență au arătat în mod constant o perioadă lungă și graduală de declin cognitiv în memoria episodică, precum și în domeniile non-memorice, progresând chiar și cu un deceniu înainte de debutul demenței. Este important de menționat că traiectoria preclinică sugerează o perioadă de declin accelerat care începe cu câțiva ani înainte de debutul insuficienței cognitive ușoare (MCI). Unele studii recente sugerează, de asemenea, că plângerile de afectare cognitivă subtilă, chiar și în absența unei afectări obiective semnificative la teste, pot prezice declinul viitor la adulții în vârstă (Sperling *et al.,* 2011).

Recent, Jack și colegii săi (Jack *și colab.,* 2012) au analizat criteriile de cercetare publicate de Asociația Alzheimer (AA) și Institutul Național *pentru Îmbătrânire (NIA) pentru boala Alzheimer preclinică. Criteriile NIA-AA identifică un stadiu 1 al bolii Alzheimer preclinice* caracterizat prin amiloidoză cerebrală asimptomatică și un stadiu 2 ca fiind unul cu dovezi de disfuncție sinaptică și neurodegenerare. În stadiul 3, modificările cognitive subtile pot preceda debutul afectării cognitive evidente . Autorii găsesc dovezi pentru două categorii suplimentare necesare pentru clasificarea unui eșantion populațional. Una ar putea fi numită stadiul 0, cuprinzând pacienți fără biomarkeri ai fiziopatologiei Alzheimer și fără dovezi de afectare cognitivă subtilă. Cealaltă categorie s-ar referi la fiziopatologia non-BA; adică subiecți cu amiloid PET normal, dar cu unul sau ambii markeri anormali ai leziunilor neuronale (18-FDG PET și volumul hipocampic). Autorii emit ipoteza că subiecții aflați în stadiile 1-3 au intrat în

calea bolii Alzheimer și, dacă trăiesc suficient de mult, vor progresa spre insuficiență cognitivă ușoară (MCI) și apoi spre demență asociată bolii Alzheimer. Aproximativ un sfert din eșantionul sănătos de control a fost clasificat ca subiecți cu amiloid PET normal, dar cu unul sau ambii markeri anormali de afectare neuronală (stadiul 0). Autorii consideră că acestea reprezintă un stadiu preclinic al proceselor patologice, altele decât BA. Majoritatea autopsiilor persoanelor în vârstă cu demență prezintă patologii multiple. O treime dintre acestea ar fi atribuibile altor patologii decât BA, în principal boli cerebrovasculare și sinnucleopatii. Subiecții cu alterare cerebrovasculară predominantă sau patologii ale sinucleinei, dar cu patologie BA puțină sau deloc, pot prezenta un profil normal al biomarkerilor amiloizi PET și anomalii la RMN și FDG PET (Jack *et al.,* 2012).

Persoanele cu insuficiență cognitivă ușoară (ICM) au adesea dificultăți ușoare în îndeplinirea sarcinilor funcționale complexe pe care anterior le realizau cu ușurință, cum ar fi plata facturilor, pregătirea unei mese sau cumpărăturile. Este posibil să aibă nevoie de mai mult timp, să fie mai puțin eficiente și să facă mai multe greșeli atunci când desfășoară astfel de activități decât în trecut. Cu toate acestea, în general, își menținfuncționarea independentă în viața de zi cu zi cu sprijin minim. Testarea neuropsihologică este necesară pentru a evalua obiectiv gradul de insuficiență cognitivă al unei persoane. Scorurile testelor cognitive pentru persoanele cu ICM sunt de obicei cu 1 până la 1,5 deviații standard sub media pentru vârsta și educația lor (Albert *și colab.,* 2011).

Printre testele sugerate pentru evaluarea MCI se numără *testul de reamintire selectivă liberă și cu indicii,* testul *de învățare verbală din California,* memoria logică (WMS) și reamintirea imediată și întârziată a materialului nonverbal (testele de reproducere vizuală WMS). Funcțiile executive (capacitatea de comutare, raționamentul, rezolvarea problemelor, planificarea), limbajul (denumire, fluență, exprimare și înțelegere), abilitățile vizuospațiale și controlul atenției (atenție singulară și divizată) ar trebui, de asemenea, explorate. *Testul Trail Making* (TMT), testul de denumire din Boston *(* BNT), fluența fonetică și semantică, copierea imaginilor și amploarea cifrelor sunt utilizate pe scară largă (Albert *et al.,* 2011).

Bateria neuropsihologică utilizată de Jack *și colab* . (2012) pentru a revizui criteriile pentru tulburarea Alzheimer subclinică a inclus teste din WAIS-R *(Scala Wechsler de Inteligență pentru Adulți),* WMS, AVLT *(Test de Învățare Verbală Auditivă),* TMT, testul de fluență pe categorii și BNT. Au fost evaluate patru domenii cognitive: executiv (TMT Partea B, Cheia Numericului WAIS-R); limbaj (BNT și fluență pe categorii); memorie (WMS-R Reamintire Întârziată a Memoriei Logice, WMS-R Reamintire Întârziată a Reproducerii Vizuale, AVLT Reamintire Întârziată); și vizuospațial (WAIS-R Figuri Incomplete, WAIS-R Design pe Blocuri).

MCI vascular a fost mai puțin studiat, dar prezintă un interes evident . Subiecții cu MCI vascular au un debut mai brusc al problemelor de memorie și mai multe domenii de afectare cognitivă cu progresie episodică atribuibilă infarctelor lacunare și leziunilor substanței albe din atacuri ischemice silențioase sau tranzitorii, RMN-ul confirmând leziuni vasculare multiple. Controverse se învârt în jurul diferențelor în profilul cognitiv dintre afectarea

cognitivă ușoară rezultată din boala cerebrală a vaselor mici (MCI vascular) și afectarea cognitivă ușoară asociată cu boala Alzheimer prodromală (AD-MCI). Zhou și Jia (2009) au comparat caracteristicile cognitive ale pacienților cu MCI vascular, MCI AD prodromal și subiecții de control normali în cinci domenii cognitive. Grupul vascular a prezentat afectare în mai multe domenii cognitive, în timp ce memoria și funcția executivă au fost afectate în principal în grupul AD-MCI. Comparativ cu pacienții vasculari, acești pacienți au avut performanțe relativ mai slabe la sarcinile de memorie, dar mai bune la măsurătorile vitezei de procesare. Combinația dintre amintirea întârziată a listelor de cuvinte, indiciul *Symbol Digit Cue și* timpul de execuție din Partea A a testului Stroop a clasificat corect 91,1% dintre pacienții cu MCI vascular și 86,7% dintre pacienții cu MCI-AD. Pacienții cu MCI-AD au prezentat o afectare a memoriei mai mare, cu o viteză de procesare mentală relativ prezervată , comparativ cu pacienții cu MCI vascular.

Printre cele mai utilizate scale cognitive scurte în MCI se numără *Evaluarea Cognitivă Montreal* (MoCA), care include evaluări ale orientării, atenției, fluenței fonetice, limbajului, reamintirii imediate și întârziate , abstractizării, praxisului constructiv și funcțiilor executive. MMSE *(Mini-Mental State Examination)* și MEC (Mini-Mental State Examination) sunt utilizate pe scară largă în contexte clinice, dar nu par a fi foarte sensibile în MCI. Scalele de clasificare a demenței, cum ar fi *Scala Globală de Deteriorare* (GDS) și *Scala Clinică de Evaluare a Demenței* (CDR), sunt, de asemenea, utilizate în MCI. Rami și colab. au conceput T@M, un test pentru afectarea memoriei, pentru a diferenția între MCI amnestic și boala Alzheimer. Acesta include cinci subteste care evaluează codarea, orientarea temporală, memoria semantică, reamintirea liberă și reamintirea facilitată.

1.3. Demenţă

Demența este o deficiență cognitivă dobândită care afectează diferite domenii cognitive în absența unui nivel alterat de conștiență sau *a delirului.* la momentul diagnosticării. Conform OMS (2012), în 2010, 35,6 milioane de persoane din întreaga lume trăiau cu demență. Acest număr se va dubla până în 2030 și se va tripla până în 2050. Numărul total de noi cazuri de demență la nivel mondial în fiecare an este de 7,7 milioane, ceea ce înseamnă un caz nou la fiecare 4 secunde.

Demența nu îi afectează doar pe cei care suferă de ea. De asemenea, afectează și schimbă viața familiilor acestora. Demența este o afecțiune costisitoare din punct de vedere social, economic și de sănătate. Cercetările pentru identificarea factorilor de risc modificabili pentru demență se află în stadii incipiente. Între timp, prevenția primară se concentrează pe țintele cu cele mai puternice dovezi actuale, care includ factorii de risc pentru bolile vasculare: diabetul, hipertensiunea arterială și obezitatea la vârsta mijlocie, precum și fumatul și inactivitatea fizică.

Literatura recentă sugerează că exercițiile fizice, în special exercițiile aerobice, pot atenua afectarea cognitivă și pot reduce riscul de demență. Studiile pe animale indică faptul că exercițiile fizice facilitează neuroplasticitatea printr-o varietate de biomecanisme, inclusiv

inducerea factorilor neurotrofici cerebrali . Pe lângă acest efect neuroprotector, exercițiile fizice pot atenua declinul cognitiv prin atenuarea riscului cerebrovascular, inclusiv contribuția bolilor vaselor mici la demență (Ahlskog *et al.,* 2011).

Conform DSM-IV, demența este un deficit cognitiv multiplu care include afectarea memoriei și unul sau mai multe alte simptome cognitive (afazie, apraxie, agnozie sau deficite ale funcției executive). De asemenea, implică afectarea activităților ocupaționale și/sau sociale, un declin față de nivelul anterior de funcționare și dovezi clinice ale unei tulburări organice. Toate cele de mai sus nu pot apărea exclusiv în cursul *delirului.* Criteriile sunt rezumate în Tabelul 1.3. Pentru ICD-10, sunt necesare o tulburare de memorie, un deficit al capacității intelectuale, al gândirii și al procesării informațiilor, în absența opacizării conștienței și cu afectarea controlului emoțional, a motivației sau a modificărilor comportamentale. Problemele cognitive trebuie să fie prezente timp de cel puțin șase luni.

Conform criteriilor NIA *(Institutul Național pentru Îmbătrânire)* și ale Asociației *Alzheimer ,* care în 2011 (McKhann *și colab.,* 2011) au actualizat criteriile NINCDS-ADRDA *(Institutul Național pentru Tulburări Neurologice, de Comunicare și Accident Vascular Cerebral - Asociația pentru Boala Alzheimer și Tulburări Înrudite) din 1984* , există criterii clinice de bază pentru demență aplicabile tuturor contextelor clinice. Deoarece există numeroase cauze ale demenței, aceste criterii încearcă să cuprindă întregul spectru de severitate și profiluri. Tabelul 1.4 rezumă aceste criterii.

Tabelul 1.3. Criterii de diagnostic pentru demență din DSM-IV (Manualul de diagnostic și statistică a tulburărilor mintale-IV)

- Deficit cognitiv:
  - Tulburări de memorie (afectarea capacității de a învăța informații noi sau de a-ți aminti informații învățate anterior)
  - Cel puțin una dintre următoarele deficiențe cognitive:
    - Afazie (tulburare de limbaj)
    - Apraxia (afectarea capacității de a desfășura activități motorii)
    - Agnozie (incapacitatea de a recunoaște sau identifica obiecte)
    - Afectare a funcției executive (de exemplu, planificare, organizare , secvențiere sau abstractizare)
- Deficitele cognitive ale criteriilor definite în secțiunea anterioară cauzează afectare ocupațională și/sau socială semnificativă și reprezintă o scădere a nivelului funcțional anterior al pacientului.
- Deficitele cognitive nu apar exclusiv în cursul *unui delir.*

Criteriile NIA (Institutul Național pentru Îmbătrânire)
pentru demență de orice cauză: criterii clinice de bază

Demența este diagnosticată atunci când sunt prezente simptome cognitive sau comportamentale (neuropsihiatrice) care:

- Acestea interferează cu capacitatea funcțională la locul de muncă sau în activitățile obișnuite.
- Acestea reprezintă un declin în raport cu nivelurile anterioare de funcționalitate și -performanță.
- Acestea nu sunt explicate prin prezența *delirului* sau a unei tulburări psihiatrice majore.
- Deficiența cognitivă este detectată și diagnosticată printr-o combinație de:

  - Crearea unui istoric medical cu date de la pacient și de la un informator recunoscut

  - o evaluare cognitivă obiectivă , fie o examinare minim invazivă a stării mentale (MIME), fie o evaluare neuropsihologică. O evaluare neuropsihologică trebuie efectuată atunci când un istoric medical de rutină și MIME nu pot oferi un diagnostic fiabil.

- Deficiența cognitivă sau comportamentală include cel puțin două dintre următoarele domenii:

  - Capacitate afectată de a dobândi și memora informații noi; întrebări sau conversații repetitive, pierderea obiectelor personale, uitarea evenimentelor sau programărilor, rătăcirea pe un traseu familiar
  - Raționament afectat și gestionarea sarcinilor complexe, judecată slabă; dificultăți de înțelegere a riscurilor de siguranță, incapacitatea de a gestiona finanțele, capacitate slabă de luare a deciziilor, incapacitatea de a planifica activități complexe sau secvențiale
  - Afectarea abilităților vizuospațiale; incapacitatea de a recunoaște fețe sau obiecte comune sau de a găsi obiecte aflate în raza vizuală, în ciuda unei bune acuități vizuale, incapacitatea de a folosi unelte simple sau de a orienta hainele către corp.
  - Afectarea funcțiilor limbajului (vorbire, citire, scriere); anomie, ezitări ; erori de vorbire, ortografie și scriere
  - Modificări de personalitate, conduită sau comportament; schimbări de dispoziție, cum ar fi agitație, apatie, pierderea inițiativei, retragere socială, interes redus pentru activitățile anterioare, pierderea empatiei, comportamente compulsive sau obsesive, comportamente inacceptabile din punct de vedere social

Distincția dintre demență și afectarea cognitivă ușoară (MCI) constă în determinarea existenței sau nu a unei interferențe semnificative cu capacitatea funcțională la locul de muncă

sau în activitățile zilnice obișnuite. Aceasta este, în mod inerent, o judecată clinică făcută de un clinician cu experiență, bazată pe circumstanțele individuale ale pacientului și pe o descriere a vieții de zi cu zi a pacientului obținută de la pacient și de la un informator de încredere.

, Asociația Internațională de Psihogeriatrie a inventat termenul de simptome *comportamentale și psihologice ale demenței* (BPSD) pentru a se referi la un set de simptome și semne, denumite anterior sub diverse denumiri (de exemplu, simptome neuropsihiatrice , complicații comportamentale, probleme de conduită) , care pot apărea la persoanele cu demență. Noul termen include simptome psihologice (de exemplu, depresie, anxietate, psihoză) și semne comportamentale, care sunt obținute prin observarea directă a pacientului (de exemplu, agresivitate, hiperactivitate, dezinhibiție). BPSD apare ca urmare a unei interacțiuni complexe a factorilor biologici, psihologici, sociali și de mediu (Olazarán-Rodríguez *et al.,* 2012). Tabelul 1.5 descrie principalele BPSD conform acestor autori.

Tabelul 1.5. Principalele simptome psihologice și comportamentale ale demenței

Simptom	*Descriere*
Tulburare de gândire	Identificări și interpretări false, iluzii de furt sau vătămare, invenții
Iluzii și halucinații	Percepții distorsionate sau false de natură vizuală, auditivă , olfactivă, gustativă sau somatică
Agresivitate	Orice comportament fizic sau verbal care poate cauza
Depresie	Tristețe, anhedonie, sentimentul de a fi o povară, lipsa de speranță etc., care cauzează suferință semnificativă
Anxietate	Frică excesivă sau nejustificată sau sentiment de pierdere a controlului
Euforie	Stare de spirit anormal de ridicată sau nepotrivită
Apatie	Lipsa de interes, motivație, sentiment, emoție sau îngrijorare
Dezinhibare	Lipsa de tact social
Iritabilitate	Trăsături proaste, schimbări bruște de dispoziție, intoleranță
Hiperactivitate motorie	Creșterea deambulației sau a altei activități motorii
Vocalizări repetate	Orice sunet sau expresie vocală deranjantă care nu se datorează unei schimbări a pacientului sau a mediului său.

Tulburări de somn	Pierderea ciclului somn-veghe (hipersomnie, insomnie, inversarea ciclului, somn fragmentat)
Creșterea apetitului	O nevoie puternică de a consuma toate sau o parte din alimente sau de a consuma alte substanțe
Scăderea poftei de mâncare	Lipsa motivației de a mânca

Studiile neuropsihologice au arătat diferențe proeminente în tiparele deficitelor cognitive care apar în bolile neurodegenerative cu etiologie primară în disfuncția cerebrală corticală, comparativ cu cele cu etiologie primară în disfuncția cerebrală subcorticală. Atât diferențele calitative, cât și cele cantitative sunt evidente în diverse domenii cognitive, inclusiv memoria, atenția, funcția executivă, limbajul și cunoștințele semantice, precum și abilitățile vizuospațiale . Aceste tipare ajută la înțelegerea relațiilor creier-comportament și îmbunătățesc abordarea clinică a tulburărilor de demență. Boala Alzheimer și demențele frontotemporale sunt considerate prototipuri ale bolilor corticale, în timp ce boala Parkinson, boala Huntington și paralizia supranucleară progresivă sunt considerate prototipuri ale bolilor subcorticale (Salmon & Filoteo, 2007).

1.3.1. Evaluare neuropsihologică

Îngrijirea unui pacient cu demență necesită cunoașterea funcțiilor cognitive afectate și conservate, precum și monitorizarea evoluției și declinului acestora. La un pacient cu suspiciune de demență, toate funcțiile cognitive ar trebui evaluate. Tabelul 1.6 prezintă un rezumat al acestor funcții și al tipurilor de teste sugerate . Ar fi benefic ca mai multe dintre aceste teste să includă variabile nu doar de performanță, ci și de viteză de procesare a informațiilor.

Tabelul 1.6. Funcții de explorat în demență

Funcţie	*Tipuri de teste*
Nivelul de conștientizare	Scala de comă Glasgow
Atenţie	Sarcini de alertă, sarcini de anulare, serii automate, interval de cifre
Percepţie	Identificarea obiectelor, orientarea liniilor, identificarea - sunetelor
Limbă	Limbaj spontan, înțelegerea limbajului vorbit și scris, scrierea, repetiția și denumirea (baterii pentru afazie)
Calcul	Operații și probleme aritmetice (baterii generale)

Memorie	Achiziția, reamintirea și recunoașterea informațiilor verbale și vizuale. Memoria episodică și semantică.
Practică	Manipularea obiectelor, execuția gesturilor, abilitatea constructivă
Orientare spre realitate	Întrebări de orientare temporală, spațială și personală
Funcții executive	Sarcini de sortare a cardurilor, sarcini de control al interferențelor , sarcini de alternare în serie
Conștientizarea bolii	Interviu

Diferite scale sunt utilizate pentru a evalua progresia demenței. Printre cele mai utilizate se numără GDS și CDR (vezi Tabelul 1.7).

Tabelul 1.7. Scale clinico-evolutive ale demenței

Scară	*Stadion*	*Caracteristici*
Stadializarea globală a (GDS)	GDS 1 (fără deteriorare) GDS 2 (foarte ușor)	Normal Am uitat
	GDS 3 (ușor) GDS 4 (moderat)	Insuficiență cognitivă ușoară Demență ușoară
	GDS 5 (moderat) serios)	Demență moderată Demență moderată
	GDS 6 (sever)	serios
	GDS 7 (foarte grav)	Demență severă
Evaluarea demenței clinice (CDR)	0 0,5	Fără deteriorare Posibilă deteriorare
	1	Deteriorare ușoară
	2	Deteriorare moderată
	3 4	Deteriorare severă Deteriorare foarte gravă
	5	Terminal

Printre testele de screening, MMSE este cel mai utilizat. A fost introdus de grupul lui Folstein pentru a evalua starea cognitivă. Acest test, utilizat în multe contexte, durează 5-10 minute pentru administrare și explorează orientarea temporală și spațială, memoria pe termen scurt și recentă, atenția și concentrarea, calculul, limbajul și praxia constructivă. Are 30 de întrebări, iar scorul maxim este de 30. Pragul pentru afectarea cognitivă este de 23, deși acesta

depinde în mare măsură de statutul socioeconomic al pacientului. O versiune modificată, Lobo Mini-Mental State Examination (MMSE), are un scor maxim de 35. *Chestionarul scurt portabil pentru starea mentală* (SPMS) constă din 10 întrebări simple (cum ar fi „Ce zi este?", „Cine este prim-ministrul?" sau „Scădeți 3 din 20 cu 3") și evaluează orientarea, memoria de rememorare, concentrarea și calculul. Un scor de 3-4 indică afectare cognitivă ușoară, 5-7 moderată și mai mult de 8 semnificativă. Cu toate acestea, este modulat în funcție de nivelul de educație atins. Testul *Isaacs* explorează fluența verbală, denumirea categoriilor și memoria semantică prin solicitarea de nume de culori, animale, fructe și orașe, cu un minut per set și schimbarea categoriilor după 10 cuvinte corecte. Testul de Desenare a Ceasului este un test simplu utilizat pentru screening-ul demenței, care oferă informații despre aspecte precum înțelegerea, concentrarea, memoria vizuală și abstractizarea, planificarea, inhibarea răspunsului și vizuoconstrucția. În cadrul testului, pacientului i se cere să deseneze un ceas în trei etape: mai întâi, desenează cadranul; apoi, plasează numerele corespunzătoare orelor pe cadranul ceasului, fiecare în poziția corectă; și, în final, desenează acele ceasului, indicând ora 11:10. Se acordă puncte pentru plasarea numărului 12 în poziția corectă, pentru scrierea tuturor celor 12 numere, pentru desenarea a două ace și pentru marcarea orei exacte. Pentru o trecere în revistă a testelor de screening în contextul nostru, consultați Contador *și colab.* (2010). *Examenul Cognitiv Addenbrooke* (ACE) este un test cu o durată de 10-20 de minute care include cinci domenii cognitive: atenție/orientare, fluență, limbaj, memorie și funcție vizuospațială. S-a dovedit a fi util în detectarea inițială a demenței. Versiunea revizuită (ACE-R) a fost validată în limba spaniolă, dovedindu-se a fi un instrument fiabil pentru detectarea precoce a deficiențelor cognitive (Torralva *et al.,* 2011).

Scala Blessed Dementia este un interviu structurat, de aproximativ 10 minute, cu un informator despre un pacient cu deficiențe cognitive. Aceasta constă din 22 de itemi organizați în trei secțiuni: modificări în efectuarea activităților vieții de zi cu zi (sarcini casnice, finanțe, orientare și memorie), în obiceiuri (mâncat, îmbrăcat și controlul intestinului și vezicii urinare) și în personalitate și comportament (prezența retragerii, ilarității, apatiei sau hiperactivității, printre altele). Testul Jorm și Korten pentru informatori este un interviu standardizat cu un informator apropiat pacientului. Acesta include 26 de întrebări care compară starea pacientului cu 10 ani în urmă cu starea sa actuală în domenii precum recunoașterea fețelor și a numelor, înțelegerea, gestionarea banilor și a unor aparate electrocasnice și luarea deciziilor. În Chestionarul AD8, un informator răspunde la întrebări despre schimbări în opt domenii: probleme în luarea deciziilor și luarea deciziilor adecvate; pierderea interesului pentru hobby-uri și activități; repetarea întrebărilor și comentariilor; dificultăți în învățarea utilizării uneltelor, aparatelor sau dispozitivelor; uitarea lunii sau anului corect; dificultăți în gestionarea problemelor financiare complicate; dificultăți în a-și aminti programările și sarcinile care trebuie îndeplinite; și, în cele din urmă, prezența zilnică a problemelor de raționament și/sau memorie.

Rezerva cognitivă poate fi un factor important, iar mai multe instrumente au fost propuse pentru a o măsura. *Chestionarul Lifetime of Experiences (* LEQ) realizat de Valenzuela și

Sachdev (2007) estimează rezerva cognitivă prin măsurarea performanței diferitelor activități de-a lungul vieții. Chestionarul este structurat în trei etape (vârsta tânără, vârsta mijlocie și peste 65 de ani) în care sunt evaluate diferite activități, subdivizate în intelectuale (educație formală și cursuri de formare) și non-intelectuale (practicarea sporturilor, interpretarea muzicii, călătoriile, cititul etc.). Recent, grupul lui Rami (Rami *și colab.,* 2011) a conceput și validat un nou chestionar privind rezerva cognitivă (CRC). CRC constă din opt itemi care măsoară diverse aspecte ale activității intelectuale a subiectului. Sunt luate în considerare nivelul de educație și finalizarea cursurilor de formare, educația părinților, ocupația deținută de-a lungul vieții, pregătirea muzicală și competența lingvistică. Chestionarul explorează, de asemenea, frecvența aproximativă cu care activitățile de stimulare cognitivă au fost efectuate de-a lungul vieții, cum ar fi cititul și jocurile intelectuale precum rebusuri sau șah. Studiul de validare a constatat corelații semnificative între scorul CRC și performanța la testele neuropsihologice care măsoară funcția executivă. Acești autori concluzionează că CRC este un chestionar util pentru evaluarea gradului de rezervă cognitivă la subiecții sănătoși din grupul de control și la pacienții cu boală Alzheimer în stadiu incipient.

Declinul performanței funcționale este detectat prin afectarea activităților vieții zilnice (ADL). Inițial, activitățile instrumentale ale vieții zilnice (ADL) sunt afectate, iar în stadii mai avansate, activitățile de bază ale vieții zilnice (ABDL) sunt afectate, ducând la pierderea autonomiei. ADL-urile permit indivizilor să se adapteze la mediul lor. Scalele ADL se corelează cu performanța cognitivă, dar sunt și foarte sensibile la tulburările emoționale ale pacientului. Cea mai cunoscută scală este scala Lawton și Brody, care evaluează opt abilități: utilizarea telefonului, cumpărăturile, pregătirea meselor, treburile casnice, spălatul rufelor, utilizarea transportului, gestionarea medicamentelor și gestionarea finanțelor. Printre scalele ABDL, se remarcă Indicele Katz, format din șase itemi cu trei niveluri de posibilă dizabilitate în îmbăiere, îmbrăcare, toaletă, mobilitate, continență și hrănire. A fi independent în fiecare domeniu înseamnă a fi fără supraveghere, îndrumare sau asistență personală activă. Indicele Barthel evaluează 10 tipuri de ADL și pune mai mult accent pe mobilitate și controlul intestinelor și vezicii urinare decât Indicele Katz.

Acum avem la dispoziție o gamă largă de teste pentru a evalua prezența, severitatea și progresia tulburărilor asociate demenței. Clinicianului îi revine nu doar sarcina de a face cea mai bună selecție posibilă, ci și de a oferi interpretarea optimă a tuturor rezultatelor disponibile în fiecare caz.

2
Boala Alzheimer

În 1901, Alois Alzheimer, la Frankfurt, a examinat o femeie în vârstă de 51 de ani cu demență. Câțiva ani mai târziu, când Alzheimer se afla la München, pacienta a decedat și s-a efectuat o autopsie. În timpul examinării microscopice, Alzheimer a detectat două tipuri de leziuni patologice cunoscute sub numele de încurcături neurofibrilare și plăci senile amiloide. Aceste descoperiri au fost prezentate la un congres în 1906 și publicate în 1907. În 1908, în a opta ediție a manualului său de psihiatrie , Kraepelin a început să se refere la această afecțiune drept boala Alzheimer . Boala Alzheimer (BA) este cea mai frecventă cauză de demență în societățile occidentale și afectează aproximativ 17 milioane de oameni din întreaga lume. Creșterea anuală a incidenței globale variază de la 1% în grupa de vârstă 60-70 de ani la 6-8% în cei de 85 de ani și peste. În țările în care supraviețuirea după 80 de ani este frecventă, proporția de persoane cu boala Alzheimer în această grupă de vârstă este aproape de 30% și se așteaptă să continue să crească.

Boala urmează o evoluție progresivă care durează 5 până la 10 ani sau mai mult. Pierderea neuronală este localizată în principal în zonele de asociere ale cortexului frontal, temporal și parietal al ambelor emisfere; cortexul motor primar, somatosenzorial, vizual și auditiv sunt de obicei relativ neafectate. Pe lângă pierderea neuronală, cele mai caracteristice semne patologice sunt plăcile amiloide senile (neuritice) și îngroșarea și condensarea încurcăturilor neurofibrilare ale neuronilor aflați în degenerare (încurcături neurofibrilare, formate predominant din proteine tau). Ambele tipuri principale de modificări patologice apar într-o măsură ușoară odată cu înaintarea în vârstă, dar sunt mult mai pronunțate în boala Alzheimer.

2.1. Aspecte clinice și diagnostice

În majoritatea cazurilor, boala Alzheimer (BA) este o afecțiune complexă, multifactorială, care rezultă din interacțiunea mai multor factori determinanți (în principal genetici, dar și de mediu, în mare parte necunoscuți). Mai mult, componenta genetică în sine este complexă și eterogenă: complexă deoarece nu există un model unic sau simplu care să explice modul de transmitere a bolii și eterogenă deoarece mutațiile genetice sau polimorfismele pot interacționa între ele și cu

factorii de mediu. Agregarea familială a BA este cunoscută de aproximativ 75 de ani, iar riscul pentru rudele de gradul întâi ale persoanelor cu boala este estimat a fi cu 10-40% mai mare decât la persoanele neînrudite. Studiile pe gemeni au arătat că concordanța este mai mare la gemenii monozigoți decât la gemenii dizigoți, indicând prezența unei componente genetice. Cu toate acestea, ratele de concordanță la gemenii monozigoți (care au în comun 100% din materialul lor genetic) sunt modeste , sugerând că și factorii de mediu joacă un rol (Burns și Iliffe, 2009). Identificarea genelor de risc este dificilă deoarece creșterea oferită de o singură genă este foarte mică, iar combinațiile de gene de risc sunt mai frecvent întâlnite (Ballard *et al* ., 2011a).

În funcție de vârsta de debut, boala Alzheimer este împărțită în două tipuri principale: forme cu debut precoce (presenile), care încep înainte de vârsta de 65 de ani, și forme cu debut tardiv (senile), care încep după această vârstă. O proporție semnificativă din boala Alzheimer cu debut precoce apare într-un context familial, iar unele cazuri sunt cauzate de mutații rare, autozomal dominante, în genele care codifică proteina precursoare a amiloidului (APP), presinilina-1 (PSEN1) și presinilina-2 (PSEN2), situate pe cromozomii 21, 14 și respectiv 1. Cu toate acestea, majoritatea formelor de boală Alzheimer au debut tardiv și sunt considerate sporadice, probabil din cauza transmiterii genetice complexe sau a lipsei de informații despre antecedentele familiale la aceste vârste ulterioare. Termenul „sporadic" a fost treptat înlocuit de conceptul de moștenire non-mendeliană. Deși importanța componentei genetice în aceste forme sporadice a fost mult dezbătută, nu mai există nicio îndoială că acestea implică o predispoziție genetică puternică (reprezentând 60-80% din riscul atribuibil). Acest nivel de risc genetic este similar cu cel observat pentru schizofrenie (80%) și mult mai mare decât cel pentru diabet (40%) sau boala Parkinson (30%) (Lambert și Amouyel, 2011).

Deși câteva sute de familii poartă mutații în PPA, PSEN1 și PSEN2, acestea reprezintă mai puțin de 1% din totalul cazurilor (Mayeux, 2010). Pentru boala Alzheimer cu debut tardiv, principalul factor de risc genetic cunoscut este ApoE, situat pe cromozomul 19. Există trei alele (ApoE e2, ApoE e3 și ApoE e4); posedarea alelei e4 este asociată cu un risc de trei ori mai mare de a dezvolta boala Alzheimer, în timp ce persoanele homozigote au un risc de opt ori mai mare. Importanța factorilor de mediu este confirmată de faptul că cea mai puternică asociere nu este valabilă pentru toate rasele, iar 50% dintre pacienții albi cu boala Alzheimer nu poartă alela e4 (Burns și Iliffe, 2009). Recent, au fost descoperite și alte gene care primesc susținere ca gene de risc, în principal CR1, BIN1, CLU și PICALM (Lambert și Amouyel, 2011).

Conform unei analize recente (Daviglus *și colab.,* 2011), diabetul zaharat, hiperlipidemia la vârsta mijlocie și consumul curent de tutun au fost asociate cu un risc crescut de boală Alzheimer (BA), în timp ce dieta mediteraneană, aportul de acid folic, consumul moderat de alcool, activitatea cognitivă și activitatea fizică (în special niveluri ridicate) au fost asociate cu un risc scăzut de BA. Cu toate acestea, nivelul de dovezi este scăzut. Sunt necesare studii suplimentare cu măsuri validate pentru a confirma aceste constatări.

Tabloul clinic începe insidios cu dificultăți de memorie, iar pe măsură ce boala se

agravează, alte funcții cedează. În unele variante, poate apărea mai întâi o altă deficiență. Mersul este de obicei păstrat până în stadiul avansat al bolii; reflexele sunt normale, la fel și senzația, auzul , vederea, mișcările oculare și alte funcții ale trunchiului cerebral. Pe măsură ce boala progresează, reflexele involuntare de apucare și supt devin observabile; pasul se scurtează și apare o ușoară rigiditate și lentoarea mișcării . În cele din urmă, persoana stă tăcută cu o privire absentă sau rămâne imobilizată la pat până când o infecție sau alte boli duc la moarte.

Boala Alzheimer (BA) este o tulburare neurodegenerativă cronică, progresivă, caracterizată prin trei grupe principale de simptome. Primul grup (disfuncția cognitivă) include pierderea memoriei, dificultățile de limbaj și disfuncția executivă (pierderea abilităților intelectuale de planificare și supraveghere la nivel înalt). Al doilea grup include simptome neuropsihiatrice și tulburări de comportament, cum ar fi depresia, halucinațiile, iluziile sau agitația, denumite colectiv simptome non-cognitive. Al treilea grup cuprinde dificultăți în desfășurarea activităților vieții de zi cu zi (dificultăți instrumentale pentru activități mai complexe, cum ar fi condusul și cumpărăturile, și dificultăți de bază pentru îmbrăcare și mâncat independent).

Vârsta de debut variază considerabil. Cu toate acestea, majoritatea pacienților rămân asimptomatici până la vârsta de 65 de ani. Intervalul dintre diagnostic și deces poate fi de 15-20 de ani. Boala Alzheimer (BA) clasică progresează lent , cu o supraviețuire aproximativă de 8 ani și un declin cognitiv de aproximativ 3 puncte pe an la *Mini-Mental State Examination (MMSE).* Recent, a fost descrisă boala Alzheimer rapid progresivă, cu scăderi de 6 puncte pe an la MMSE și o supraviețuire de 2-3 ani. Datele indică faptul că aproximativ 10% până la 30% din cazurile de BA au o evoluție rapidă (Schmidt *et al.,* 2011).

Stadiile inițiale sunt caracterizate prin manifestări variate ale problemelor de memorie . Pacientul se repetă, uită nume și își pierde obiectele personale . Deficiența afectează selectiv amintirea declarativă a evenimentelor și experiențelor recente. Prin comparație, evenimentele îndepărtate din copilărie și evenimentele recente cu impact emoțional ridicat sunt amintite relativ bine. Inițial, cea mai mare dificultate constă în amintirea voluntară. Evaluarea neuropsihologică poate dezvălui deja deficite minore în atenția complexă, denumire, raționament și abilități vizuospațiale.

Inițial, deficitele pot fluctua în intensitate, iar pacientul poate părea sănătos, viguros și stăpân pe sine. Conștientizarea acestor deficite poate declanșa o reacție depresivă. O anumită detașare de activitățile profesionale, sociale și recreative este adesea caracteristică acestor faze. De asemenea, pacientul pare frecvent mai puțin interesat de comportamentele apetitive (sex, mâncare, băutură). De fapt, creșterea în greutate sau libidoul crescut sugerează diagnostice alternative. Pacientul poate rămâne destul de independent, deși adesea pare mai superficial, mai puțin hotărât, cu un afect plat sau mai mult nevoiaș de asistență.

Pot apărea probleme în gestionarea unor aspecte financiare complexe, care preced și adesea prevăd dificultăți viitoare legate de tranzacții monetare simple. Poate exista o scădere a capacității de muncă, ceea ce duce la pensionare , invaliditate sau pierderea locului de muncă. Conducerea vehiculelor și utilizarea telefoanelor, a electrocasnicelor și a altor dispozitive

electronice pot fi, de asemenea, afectate. Cu toate acestea, majoritatea activităților de bază ale vieții de zi cu zi, cum ar fi curățenia, hobby-urile simple, îmbăierea, îmbrăcatul și mâncatul, pot rămâne neafectate.

În stadiul intermediar, deficitele în alte domenii, cum ar fi limbajul, raționamentul , orientarea spațială și funcțiile executive, se instalează și împiedică activitățile vieții de zi cu zi. Problemele de memorie se agravează și devine dificilă reținerea informațiilor. Problemele de limbaj progresează spre anomie pură și interferează cu comunicarea. Conștientizarea deficitelor diminuează, iar pacientul devine indiferent. Independența în întreținerea casei, gătitul, condusul sau gestionarea finanțelor gospodăriei se pierde treptat . Pot apărea simptome psihiatrice , cum ar fi iluziile (infidelitatea, furtul obiectelor pierdute), halucinațiile, agitația, ritualurile, beligeranța și comportamentul de acumulare. Nevoia unui îngrijitor crește. Supravegherea - devine necesară pentru administrarea medicamentelor și poate fi necesară asistență pentru menținerea rutinelor de igienă personală, deși acestea pot fi încă efectuate independent într-o oarecare măsură. Poate fi necesar să se pregătească hainele pacientului în fiecare zi și să se asiste în organizarea corectă a hainelor. Comportamentele alimentare scad adesea, iar în acest stadiu persoana cu Alzheimer revine adesea la utilizarea unui singur ustensil pentru a mânca.

În cele mai severe stadii ale bolii, conversația simplă și abilitățile fizice pot fi păstrate, dar pe măsură ce boala progresează, se instalează dependența completă și toate funcțiile semnificative slăbesc.

Stadiul final este caracterizat de incontinență, incapacitatea de a recunoaște membrii familiei și dificultăți de mobilitate și hrănire. Toate funcțiile cognitive, comportamentale și neuropsihiatrice sunt în cele din urmă afectate. Funcțiile motorii și senzoriale primare rămân relativ intacte până foarte târziu în evoluția bolii, dar deficitele extrapiramidale, cum ar fi mioclonia, rigiditatea, rigiditatea roții dințate, hipomimia și instabilitatea mersului, devin mai frecvente. Decesul este de obicei cauzat de stop cardiorespirator sau de complicații ale infecției.

Diagnosticul bolii Alzheimer (BA) este pus de un neurolog, care va colecta un istoric medical, va efectua un examen neurologic și va utiliza teste de laborator, neuropsihologice și neuroimagistice pentru a face un diagnostic diferențial. Urmărirea tratamentului farmacologic și a necesității internării sunt gestionate atât de neurologi, cât și de psihiatri. Neuropsihologul clinician, ca parte a unei echipe multidisciplinare, este responsabil pentru evaluarea obiectivă a prezenței și gradului de demență prin istoricul de declin al pacientului și prin examenele neuropsihologice. Aceștia pot descrie profilul demenței, îl pot diferenția de modificările cognitive prezente în depresie sau îmbătrânirea normală și pot distinge caracteristicile demenței corticale, frontosubcorticale, limbice și ale altor tipuri de demență. În plus, aceștia pot verifica gradul de declin cognitiv după examinări repetate și pot determina capacitățile funcționale ale pacientului în funcție de amploarea deficitelor cognitive. Aspectele medico-legale sau juridice ale neuropsihologului implică evaluarea capacităților de a întocmi un testament, de a duce o viață independentă etc. În prezent, rolul neuropsihologului este din ce în ce mai concentrat pe ghidarea terapiilor neurocognitive individualizate (Junqué și Jurado, 2009).

În prezent, boala Alzheimer (BA) poate fi diagnosticată definitiv doar post-mortem, deși

un diagnostic precoce poate fi posibil cu tehnici și criterii de diagnostic îmbunătățite. Clinic, se poate pune doar un diagnostic probabil de BA. Pentru a stabili un diagnostic clinic de BA, se realizează un istoric detaliat al tipului și progresiei simptomelor, utilizând informații de la pacient și o altă sursă (de exemplu, partenerul sau îngrijitorul acestuia), pentru a determina dacă este prezentă afectarea cognitivă și dacă funcțiile instrumentale sunt deja afectate . De asemenea, se efectuează o evaluare neuropsihologică. Un diagnostic clinic este operaționalizat folosind criterii precum cele ale NINCDS-ADRDA (*Institutul Național pentru Tulburări Neurologice și Accident Vascular Cerebral - Boala Alzheimer și Tulburări Înrudite).* Acestea au o sensibilitate și specificitate bune (peste 80%) pentru a distinge între pacienții cu boala Alzheimer și persoanele fără demență, dar capacitatea de a distinge între boala Alzheimer și alte demențe este mai puțin precisă (23-88%) (Ballard *și colab.,* 2011a).

Criteriile NINCDS-ADRDA au fost publicate pentru prima dată în 1984 și au fost recent redefinite (McKhan *et al.,* 2011). Inițial, acestea făceau diferența între boala Alzheimer (BA) posibilă, probabilă și definitivă, probabila fiind diagnosticul uzual în contextul clinic, în timp ce definită necesita analiză histologică postmortem. În ultima revizuire, termenul „proces fiziopatologic al BA" este utilizat pentru a descrie modificările biologice care preced diagnosticul neuropatologic postmortem, iar termenul „demență datorată BA" este utilizat pentru a se referi la sindromul clinic care apare ca o consecință a procesului fiziopatologic al BA. Criteriile actuale pentru demența datorată BA probabilă sunt rezumate în Tabelul 2.1.

Criteriile NINCDS-ADRDA (Institutul Național pentru Tulburări Neurologice și Accident Vascular Cerebral - Boala Alzheimer și Tulburări Înrudite) revizuite pentru diagnosticul probabil al bolii Alzheimer : criterii clinice de bază

Demența datorată unei probabile boli Alzheimer este diagnosticată atunci când pacientul îndeplinește criteriile de demență descrise în Capitolul 1 și, în plus, prezintă următoarele caracteristici :

- Debut insidios. Simptomele au un debut gradual, pe parcursul a lunilor până la ani (nu brusc, în câteva ore sau zile);
- Un istoric bine definit de înrăutățire a funcțiilor cognitive, obținut prin raportare sau observație, și
- Deficitele cognitive inițiale și cele mai proeminente sunt evidente în istoricul medical și examenul clinic, într-una din următoarele categorii:

  - Tablou amnestic: Acesta este cel mai frecvent tablou sindromic al demenței cauzate de boala Alzheimer. Deficitele ar trebui să includă afectarea învățării și a rechemării informațiilor recent învățate . De asemenea, ar trebui să existe dovezi ale disfuncției

cognitive în cel puțin un alt domeniu cognitiv.

- Prezentări non-amnezice
- Prezentarea limbajului: cele mai proeminente deficite sunt evidente în găsirea cuvintelor, dar ar trebui să fie prezente și deficite în alte domenii cognitive .
- Prezentare vizuospațială: Cele mai proeminente deficite sunt în cogniția spațială, inclusiv agnosia obiectelor, recunoașterea facială deficitară , simultanagnozia și alexia. Ar trebui să fie prezente și deficite în alte domenii cognitive.
- Disfuncție executivă: Cele mai proeminente deficite afectează raționamentul, judecata și rezolvarea problemelor. Ar trebui să fie prezente și deficite în alte domenii cognitive.

• Un diagnostic de demență datorată unei probabile boli Alzheimer nu trebuie aplicat atunci când există dovezi ale:

- Boală cerebrovasculară concomitentă substanțială, definită printr-un istoric de accident vascular cerebral legat temporal de debutul sau agravarea afectării cognitive; sau prezența infarctelor multiple sau extinse; sau o povară mare de hiperintensități ale substanței albe
- Caracteristicile principale ale demenței cu corpi Lewy, distincte de demența în sine
- ale variantei comportamentale a demenței frontotemporale
- Caracteristici proeminente ale variantei semantice a afaziei progresive primare sau ale variantei non-fluente/agramaticale a afaziei progresive primare
- Dovezi ale unei alte boli neurologice active concomitente sau ale unei comorbidități medicale non-neurologice sau ale utilizării de medicamente care ar putea avea un efect substanțial asupra cogniției

Pe lângă aceste criterii, analiza recentă include demența cauzată de boala Alzheimer cu un nivel mai ridicat de certitudine, care are două posibilități: boala Alzheimer probabilă cu declin documentat (dovezi de la informatori și teste cognitive) și boala Alzheimer probabilă la un purtător al unei mutații genetice care cauzează boala Alzheimer (PPA, PSEN1 sau PSEN2).

De asemenea, sunt prezentate noi criterii pentru diagnosticarea unei posibile boli de Alzheimer (vezi tabelul 2.2).

Criteriile NINCDS ADRDA (Institutul Național pentru Tulburări Neurologice și Accident Vascular Cerebral - Boala Alzheimer și Tulburări Înrudite) revizuite pentru diagnosticarea unei posibile boli Alzheimer : criterii clinice de bază

• Curs atipic: prezintă deficite cognitive tipice , dar cu un debut brusc de deteriorare sau cu

puțină sau deloc documentație obiectivă a declinului cognitiv.
- sunt îndeplinite criteriile de bază pentru boala Alzheimer , dar cu:

  - Boală cerebrovasculară concomitentă, antecedente de accident vascular cerebral legat de debutul sau agravarea deficienței cognitive sau prezența infarctelor multiple sau extinse sau a hiperintensității severe a substanței albe.
  - Caracteristici ale demenței cu corpi Lewy, pe lângă demența în sine
  - Dovezi ale unei alte boli neurologice active concomitente sau ale unei comorbidități medicale non-neurologice sau ale utilizării de medicamente care ar putea avea un efect substanțial asupra cogniției

În legătură cu demența cauzată de probabila boală Alzheimer cu dovezi ale unui proces fiziopatologic al bolii Alzheimer, principalii biomarkeri ai bolii Alzheimer, care au fost - investigați pe larg în timpul dezvoltării criteriilor, pot fi împărțiți în două clase, în funcție de parametrul biologic pe care îl măsoară:

1. Biomarkeri ai depunerii proteinei P-amiloide (PA), care sunt: niveluri scăzute de proteină PA42 în lichidul cefalorahidian (LCR) și pozitivitatea amiloidului prin neuroimagistică a tomografiei cu emisie de pozitroni (PET).
2. creșterea proteinei tau (T) ÎN LICHIDUL CEFALORAHIDIAN (LCR), ATÂT PROTEINA T totală, cât și cea fosforilată ; scăderea captării de fluorodeoxiglucoză (FDG) în cortexul temporoparietal la PET ; și atrofie disproporționată la imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) în cortexul lobilor temporali medial, bazal și lateral și în lobul parietal medial. Proteina T TOTALĂ ȘI FOSFORILATĂ sunt tratate în mod echivalent în cadrul acestor criterii , deși proteina t fosforilată poate avea o specificitate mai mare pentru boala Alzheimer (BA) decât pentru alte boli demente .

La persoanele care îndeplinesc criteriile clinice de bază pentru demență datorată probabilei bolii Alzheimer, dovezile biomarkerilor cresc certitudinea că baza sindromului clinic de demență este procesul fiziopatologic al bolii Alzheimer, în trei categorii posibile: clar pozitiv, clar negativ sau nedeterminat .

Cu toate acestea, autorii nu recomandă utilizarea de rutină a acestor biomarkeri din patru motive. În primul rând, deoarece criteriile clinice centrale sunt foarte utile și oferă o bună precizie diagnostică la majoritatea pacienților. În al doilea și al treilea rând, deoarece în prezent sunt necesare mai multe cercetări pentru a se asigura că utilizarea biomarkerilor descriși a fost concepută corespunzător și deoarece există limitări în standardizarea biomarkerilor de la un centru la altul. În cele din urmă, deoarece există grade variate de acces la biomarkeri în comunitate (McKhann *et al.,* 2011). În schimb, aceștia sunt recomandați în trei cazuri specifice:

cercetare, studii clinice și ca instrument opțional, dacă este disponibil și clinicianul consideră oportun să le exploreze în continuare. Tabelul 2.3 rezumă criteriile pentru demența în boala Alzheimer, care încorporează biomarkeri.

În cele din urmă, demența datorată unei posibile boli Alzheimer (BA), cu dovezi ale unui proces fiziopatologic BA, este o categorie pentru indivizii care îndeplinesc criteriile clinice pentru demența non-BA, dar care fie prezintă dovezi biomarkerice ale unui proces fiziopatologic BA, fie îndeplinesc criteriile neuropatologice pentru BA (de exemplu, indivizii cu demență cu corpi Lewy conform criteriilor clinice, dar cu un marker BA pozitiv sau o autopsie care îndeplinește criteriile patologice pentru BA). Un diagnostic de demență datorată unei posibile boli Alzheimer nu exclude posibilitatea ca o a doua afecțiune fiziopatologică să fie prezentă și ea.

Criteriile pentru demența Alzheimer dovedită fiziopatologic pot fi aplicate pacienților care îndeplinesc criteriile clinice și cognitive pentru Alzheimer (cele de mai sus) și la care examenul neuropatologic conform criteriilor acceptate (vom vorbi despre asta în punctul următor) demonstrează prezența patologiei Alzheimer.

Dacă pacientul nu îndeplinește criteriile clinice pentru demența Alzheimer sau, în ciuda îndeplinirii acestora, există suficiente dovezi ale unui diagnostic alternativ (de demență HIV sau boală Huntington, de exemplu) sau îndeplinește criteriile pentru o posibilă demență Alzheimer, dar atât biomarkerul PA, cât și biomarkerii leziunilor neuronale sunt negativi, vorbim despre demență puțin probabil să fie datorată bolii Alzheimer.

Tabelul 2.3. Criterii de demență pentru boala Alzheimer care încorporează biomarkeri

Categorie de diagnostic	*Probabilitatea etiologiei EA a biomarkerului*	*fA (TEP sau LCR)*	*Leziuni neuronale (T în LCR, FDG-TEP, RM structurală)*
Probabil EA			
Conform criteriilor clinice cos	Nu este informativ	Indisponibil, - conflictual sau nedeterminat	Indisponibil, conflictual - sau nedeterminat
Cu trei niveluri de evidență ale procesului fiziopatologic al EA	Intermediar	Indisponibil sau nedeterminat. Pozitiv.	Pozitiv
	Intermediar	Pozitiv	Indisponibil sau nedeterminat
	Ridicat		Pozitiv
EA posibil			
criteriilor clinice cos	Nu este informativ	Indisponibil, - conflictual sau nedeterminat	Indisponibil, conflictual - sau nedeterminat
Cu dovezi ale unui proces fiziopatologic al AS	Ridicat, dar nu exclude o a doua - etiologie	Pozitiv	Pozitiv
Demență cauzată de o boală Alzheimer improbabilă			
	Foarte scăzut	Negativ	Negativ

Abrevieri: PA, beta-amiloid; AD, boala Alzheimer; FDG, fluorodeoxiglucoză; LCR, lichid cefalorahidian; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică; T, TAU; PET, tomografie cu emisie de pozitroni .

McKhan *și colab.* (2011) fac, de asemenea, câteva considerații cu privire la încorporarea biomarkerilor în criteriile pentru demența asociată bolii Alzheimer (BA). Aceștia consideră BA ca parte a unui proces clinic (care include fazele preclinice și de afectare cognitivă ușoară (MCI) ale procesului fiziopatologic al BA), dar demența BA este fundamental un diagnostic clinic. Pentru a pune un diagnostic de demență BA susținut de biomarkeri, trebuie mai întâi pus

diagnosticul clinic al BA. În funcție de natura lor, biomarkerii lichidului cefalorahidian (LCR) necesită interpretare cantitativă în comparație cu standardele normative. Biomarkerii imagistici trebuie interpretați atât calitativ, cât și cantitativ. În multe cazuri, interpretarea calitativă a unui biomarker este în mod clar normală sau anormală, dar în multe altele, rezultatele sunt ambigue sau nedeterminate. Deoarece biomarkerii sunt măsuri continue, sunt necesare puncte limită pentru interpretarea lor. Aceste puncte limită sunt mai avansate în măsurătorile LCR decât în imagistică. În prezent, nu există date suficiente pentru a recomanda un regim combinat de biomarkeri.

Până în prezent, nu există tratamente farmacologice cauzale pentru boala Alzheimer (BA). Tratamentele aprobate pentru gestionarea simptomelor cognitive ale BA au fost inhibitorii de colinesterază: galantamină, rivastigmină și donepezil, și antagonistul receptorilor NMDA, memantina. Aceste medicamente pot îmbunătăți inițial funcția cognitivă și pot încetini progresia clinică a demenței, dar nu sunt capabile să oprească procesul patologic subiacent, inclusiv acumularea de acid pancreatic (AP), agregarea proteinelor T , PIERDEREA SINAPTICĂ ȘI moartea neuronală . Anumite întrebări rămân cu privire la utilizarea lor clinică, cum ar fi eficacitatea lor în stadii foarte incipiente sau în insuficiența cognitivă ușoară (MCI), când trebuie întreruptă administrarea lor și cum să se monitorizeze eficacitatea pe termen lung la fiecare pacient.

2.2. Neuropatologie și neuroimagistică

În 1906, Alois Alzheimer a identificat două tipuri de leziuni patologice în primul studiu anatomopatologic post-mortem al bolii: încurcăturile neurofibrilare și plăcile amiloide. Încă din anii 1980, neuroimagistica structurală a descris prezența atrofiei cerebrale, iar mai recent, cuantificarea volumetrică și tehnicile funcției cerebrale au permis o mai bună înțelegere a bolii Alzheimer.

2.2.1. Neuropatologie

La nivel histopatologic, boala Alzheimer (BA) este asociată cu formarea masivă a două tipuri de agregate proteice: înghesuieli neurofibrilare situate în interiorul neuronului și plăci neuritice în spațiul extracelular. Înghesuielile neurofibrilare sunt formate din filamente helicoidale pereche, structuri anormale ale neuronului, a căror prezență provoacă perturbări ale activității neuronale care duc la pierderea capacității acestuia de a transmite impulsuri nervoase. Înghesuielile neurofibrilare constituie principala leziune intraneuronală și se găsesc în principal în corpurile celulare neuronale și dendritele apicale. Aceste structuri neuronale anormale sunt formate în principal din tau (T), o proteină asociată cu filamentele care alcătuiesc citoscheletul neuronal. În condiții neuronale normale, proteina T joacă un rol fundamental în modularea - formării microtubulilor. Microtubulii sunt elemente cheie ale arhitecturii neuronale și sunt, de

asemenea, esențiali pentru menținerea dinamicii citoplasmatice, a proceselor de transport în interiorul neuronului și a formării fusului mitotic în celulele aflate în diviziune. Din cauza unei modificări a semnalelor de reglare, T încetează să-și îndeplinească rolul de menținere a stabilității citoscheletului, iar microtubulii încep să se aglomereze.

Plăcile neuritice sunt structuri sferice situate în spațiul extracelular . Sunt rămășițe ale corpurilor celulare neuronale degenerate și ale dendritelor care înconjoară un nucleu al unei peptide de lungime variabilă (40 sau 42 de aminoacizi) numită P-amiloid (PA). PA se formează prin descompunerea enzimatică a proteinei precursoare a amiloidului (APP). APP este o substanță normală în organism, care se găsește în membranele neuronale, în special în jurul sinapselor. Enzimele responsabile de acest proces de fragmentare sunt secretazele. APP poate fi scindată prin acțiunea α-secretazei, urmată de acțiunea γ-secretazei. Aceasta generează fragmente solubile de APP, care sunt inofensive. Cu toate acestea, atunci când P-secretaza acționează mai întâi asupra APP, urmată de acțiunea γ-secretazei, se eliberează fragmente insolubile și toxice de 40 și 42 de aminoacizi.

Un progres major în studiul bolii Alzheimer (BA) a venit odată cu secvențierea principalelor componente ale plăcii senile, peptida PA. Acest lucru a condus rapid la patru descoperiri cheie. În primul rând, peptida PA face parte dintr-o proteină membranară mare, PPA, care este codificată de gena PPA de pe cromozomul 21. În al doilea rând, gena PPA este mutată într-o fracțiune semnificativă de cazuri de BA familială. În al treilea rând, persoanele cu sindrom Down, care au trei copii ale cromozomului 21 și, prin urmare, trei copii ale genei PPA, dezvoltă semne clinice și patologice precoce ale bolii Alzheimer. Și în al patrulea rând, mutațiile genelor PSEN1 și PSEN2 se pot comporta ca gene dominante în BA familială. Presenilina este subunitatea catalitică a activității γ-secretazei care eliberează peptida A de la capătul C-terminal al PPA. Aceste descoperiri au condus la dezvoltarea unei teorii a BA cunoscută sub numele de ipoteza cascadei amiloide (Herrup, 2010).

Ipoteza cascadei amiloide a sugerat că depunerea de acid pirogenic (PA) declanșează disfuncția neuronală și moartea în creier. Ipoteza inițială considera această disfuncție și moarte neuronală ca fiind un efect toxic al acumulării de amiloid. Pe măsură ce cunoștințele despre modificările patologice au avansat, au fost descoperite modificări mai specifice în procesarea PA, cum ar fi scindarea PA în peptide PA și importanța oligomerilor PA (agregate mici de 2 până la 12 peptide extrem de toxice). Ipoteza cascadei amiloide propune că modificările TAU și formarea ulterioară a încurcăturilor neurofibrilare sunt declanșate de concentrații toxice de PA. Căile care leagă PA și TAU nu sunt clar înțelese, deși au fost propuse mai multe ipoteze. Tau este o proteină solubilă, dar agregatele insolubile sunt produse în timpul formării încurcăturilor neurofibrilare, perturbând structura și funcția neuronală. Proteina din încurcăturile neurofibrilare este hiperfosforilată, dar nu este atât de clar dacă fosforilarea T este implicată în agregare, deși pare a fi importantă în reducerea afinității T pentru microtubuli (Ballard *et al.,* 2011a).

În 1991, Braak și Braak au publicat un protocol pentru diagnosticul anatomopatologic al bolii Alzheimer (BA) și au stabilit șase stadii neuropatologice. Aceste stadii au fost definite în

raport cu prezența degenerării neurofibrilare în anumite regiuni ale creierului. Astfel, stadiile I și II includ prezența degenerării neurofibrilare în cortexul entorinal, cortexul transentorinal și regiunea subiculară CA1 a hipocampului. În stadiile III și IV, degenerarea neurofibrilară se observă și în sistemul limbic. În cele din urmă, în stadiile V și VI, degenerarea neurofibrilară este prezentă și în neocortex. BA este considerată diagnosticată atunci când examinarea postmortem este compatibilă cu stadiile V și VI. Conform CERAD *(Consorțiul pentru stabilirea unui Registru pentru boala Alzheimer),* există patru stadii: nicio dovadă de modificări histologice ale BA; constatări histologice incerte ale BA; constatări histologice sugestive pentru BA și constatări histologice indicative pentru BA. Frecvența plăcilor este determinată în secțiuni parietale, frontale și temporale și în funcție de vârsta pacientului în secțiunea neocorticală cea mai afectată (Junqué și Jurado, 2009).

Depunerea de acid acetilsalicilic (PA) începe în stadiile preclinice ale bolii Alzheimer (BA), crește în timpul stadiului de infarct miocardic (MCI) și rămâne relativ stabilă după diagnosticarea BA, pe măsură ce boala progresează. Prin urmare, este mai degrabă un marker al stadiilor preclinice și al MCI decât al BA în sine; în timp ce atrofia și disfuncția sinaptică continuă să crească și să se răspândească pe măsură ce BA clinică se agravează și funcția cognitivă se deteriorează (Masdeu *et al,* 2012).

Aproximativ 30% dintre pacienții vârstnici cu nivel cognitiv normal prezintă caracteristici patologice ale bolii Alzheimer (BA) la autopsie. În majoritatea cazurilor , subiecții cu nivel cognitiv normal au plăci amiloide neocorticale difuze, dar nu și ghemuri neurofibrilare neocorticale mari. Aceste observații au fost interpretate pentru a susține ideea că materialul amiloid se dezvoltă primul, în timp ce ghemurile neurofibrilare neocorticale apar mai târziu. Vârsta înaintată, genotipul ApoE e4 și antecedentele familiale de BA sunt asociate cu o depunere mai mare de amiloid la scanările PET la indivizii cu nivel cognitiv normal, de la vârsta mijlocie târzie până la vârsta înaintată. Nivelurile scăzute de PA42 în lichidul cefalorahidian (LCR) se corelează atât cu diagnosticul clinic al BA, cât și cu fiziopatologia PA a BA la autopsie (Jack, 2012).

Studiile care corelează modificările patologice cu afectarea cognitivă susțin existența bolii Alzheimer (BA) ca o afecțiune specifică și prevalentă, definită prin prezența clinică a demenței, a plăcilor neuritice și a încurcăturilor neurofibrilare în neocortex. Este extraordinar de rar să se găsească un caz cu leziuni neocorticale extinse caracteristice BA și o lipsă a declinului cognitiv documentat înainte de deces. BA își exercită impactul deplin atunci când se extinde la neocortex, unde există corelații mai puternice între observațiile clinice și cele patologice. Literatura extinsă privind corelațiile clinicopatologice în BA indică faptul că secvența poate începe cu factori genetici și de mediu specifici care cresc riscul de extensie a peptidei amiloide. Plăcile neuritice combină depunerea extracelulară de amiloid cu patologia neurofibrilară intracelulară (proteina T). Încurcăturile și pre-încurcăturile apar mai întâi în trunchiul cerebral și în structurile temporale mediale. Densitatea încurcăturilor neocorticale este caracteristica - patologică care se corelează cel mai bine cu statusul cognitiv antemortem. Corelația este mai puțin puternică pentru plăcile neuritice și chiar mai puțin pentru plăcile difuze. Patologia

hipocampică este aproape universală în cazurile de boală Alzheimer (BA), însă modificările neuropatologice ale hipocampului nu se corelează la fel de bine ca patologia neocorticală cu statusul cognitiv în nicio etapă, din cauza efectelor de plafon și podea. La pacienții fără comorbidități relevante, gradul de afectare cognitivă este similar cu severitatea patologiei încurcăturilor neurofibrilare neocorticale. Astfel, există o corelație complexă, dar previzibilă, între patologia BA și afectarea cognitivă (Nelson *et al.,* 2012).

Tabelul 2.4. Alterări histopatologice ale bolii Alzheimer

- Plăci neuritice sau senile: structuri extracelulare formate din grupuri de corpuri celulare neuronale degenerate și procese care înconjoară un depozit central al unei peptide numite amiloid p (A). Densitatea plăcilor este clasificată conform criteriilor Consorțiului *pentru Înființarea unui Registru pentru Boala Alzheimer* (CERAD).
- Încurcături neurofibrilare: agregate de proteină tau (T) hiperfosforilată sub formă de filamente pereche în interiorul celulei. Stadiile Braak se referă la progresia presupus previzibilă a patologiei neurofibrilare în cursul bolii Alzheimer.

2.2.2. Neuroimagistică

În această secțiune vom discuta mai întâi utilitatea și rezultatele RMN-ului ca tehnică structurală pentru studiul creierului și, în al doilea rând, progresele produse de analizele funcționale, atât cu RMN, cât și cu PET.

RMN-ul a permis studierea progresiei bolii Alzheimer (BA) prin detectarea progresiei atrofiei și a pierderii anizotropiei în substanța albă. Atât atrofia (pierderea volumului substanței albe și cenușii), cât și pierderea anizotropiei, o proprietate a substanței albe normale, indică deteriorarea structurală a neuronilor. Deteriorarea somatică și dendritică se reflectă în atrofia substanței cenușii. Pierderea axonală nu numai că provoacă atrofie a substanței albe, dar duce și la o scădere a anizotropiei fibrelor axonale afectate. În acest context, anizotropia se referă la proprietatea de difuzie a apei în țesutul cerebral: apa difuzează izotrop, în toate direcțiile, în zone precum cortexul, dar anizotrop în axoni, unde difuzia are loc de-a lungul dimensiunii lor longitudinale (Masdeu *et al.,* 2012).

Modelul topografic al atrofiei în boala Alzheimer, surprins prin RMN, reproduce modelul patologiei neurofibrilare. Atrofia începe și este în cele din urmă cea mai severă în lobul temporal medial, în special în cortexul entorinal și hipocampus ; prin urmare, aceste structuri au fost ținta multor studii RMN pentru diagnostic. Atrofia se extinde ulterior la lobul temporal inferior și la zonele corticale paralimbice. Se consideră că tranziția de la afectarea cognitivă ușoară la demență se datorează răspândirii atrofiei degenerative la zonele neocorticale de asociere multimodală (Jack, 2011).

Evaluarea vizuală a gradului de atrofie în lobul temporal medial este frecvent utilizată - pentru a evalua severitatea bolii și pentru a consolida încrederea în diagnosticul clinic al bolii Alzheimer (BA). Deși evaluarea vizuală simplă este ușor de implementat și disponibilă pe scară

largă, atrofia este un proces continuu, iar această metodă nu se pretează la o evaluare precisă și reproductibilă a progresiei atrofiei. Au fost dezvoltate metode pentru a parcela automat densitatea substanței cenușii sau grosimea suprafeței corticale în regiunile de interes. Metodele de morfometrie *bazată pe voxeli* (VBM *)* permit evaluarea atrofiei, în special în RMN-ul 3D. Acestea reprezintă o modalitate populară și utilă de a demonstra că un grup prezintă diferențe în topografia atrofiei. Cu toate acestea, ele nu sunt concepute pentru a oferi informații pentru diagnosticul unui singur individ.

Deși modificarea în timp poate fi determinată prin simpla măsurare independentă a unui volum în fiecare scanare a unei serii și efectuarea scăderii aritmetice a volumelor, au fost dezvoltate tehnici mai sofisticate pentru a extrage informații despre pierderea de țesut în seriile RMN. Aceste tehnici cuantifică pierderea cerebrală între scanări ca măsură a progresiei bolilor neurodegenerative.

Studiile RMN și de autopsie au validat în mod convingător faptul că măsurătorile cantitative ale pierderii volumului cerebral se corelează cu indicii patologici ai severității neurodegenerative. Volumele hipocampice măsurate din analizele RMN antemortem se corelează cu densitatea încurcăturilor neurofibrilare atât la subiecții demenți, cât și la cei non-demenți. Volumul hipocampic antemortem, precum și ratele RMN ale atrofiei cerebrale și hipocampice, se corelează cu densitatea încurcăturilor neurofibrilare hipocampice la autopsie. Corelația dintre măsurătorile volumului hipocampic obținute prin RMN, atât antemortem, cât și postmortem, și numărul de neuroni hipocampici din specimenele de autopsie este excelentă. Pe baza acestor studii de corelație, se deduce că măsurătorile RMN structurale cantitative , cum ar fi volumul hipocampic, reprezintă un surogat aproximativ pentru stadiul și/sau severitatea patologiei neuronale (pierderea și reducerea neuronilor și pierderea sinapselor) în boala Alzheimer (Jack, 2011).

Constatările RMN structurale în boala Alzheimer (BA) reprezintă o măsură a atrofiei cerebrale , reflectând neurodegenerarea microscopică (pierderea sinapselor, dendritelor și neuronilor). Biomarkerii vizuali (VBM) ai atrofiei cerebrale arată o corelație puternică între severitatea atrofiei și severitatea afectării cognitive. Ratele de atrofie cerebrală se corelează cu indicii de declin cognitiv concomitent (Jack, 2011). În insuficiența cognitivă ușoară (MCI), subțierea cortexului temporal și a precuneusului este un predictor al progresiei către BA, în special atunci când este combinată cu lichidul cefalorahidian (LCR), PET și markeri neuropsihologici. La acești pacienți, atrofia temporală medială a fost asociată cu o progresie mai rapidă către demență (Masdeu *et al.,* 2012).

Atrofia la RMN nu este specifică bolii Alzheimer (BA), deoarece apare și în alte afecțiuni, dar gradul de atrofie hipocampică se corelează bine cu stadiul Braak la autopsie. La pacienții cu BA care au fost supuși RMN înainte de deces, distribuția topografică (lobii temporali mediali, bazali și laterali și cortexul parietal medial) a atrofiei la RMN se corelează cu hărțile stadiului Braak ale încurcăturilor neurofibrilare stabilite postmortem (Jack, 2011).

În seriile de autopsii ale bolii Alzheimer (BA) avansate, atrofia lobului temporal medial prezintă o sensibilitate ridicată (91%) și o specificitate (94%) pentru BA confirmată prin

autopsie. Atrofia regională se corelează cu densitatea încurcăturilor și cu starea de încurcătură Braak , mai degrabă decât cu depunerea plăcii. Atrofia se extinde de obicei de la structurile limbice în neocortex cu o rată de 2-5% pe an. Cortexul de asociație este cel mai frecvent implicat, în timp ce cortexul paracentral este cruțat. Atrofia RMN se corelează bine cu gradul de pierdere neuronală regională (Masdeu *et al.,* 2012) (vezi Figura 2.1).

Figura 2.1. Imagistică prin rezonanță magnetică la un pacient în vârstă de 63 de ani cu boala Alzheimer.

Din punct de vedere anatomic, conectivitatea rețelei structurale (conexiunile structurale dintre regiunile creierului legate funcțional) poate fi investigată folosind tractografia DTI *(imagistica tensorală de difuzie).* sau Tensor de Difuzie), o tehnică RMN care permite segmentarea in vivo a fibrelor substanței albe. Tractografia a fost utilizată pentru a evalua integritatea tracturilor substanței albe la pacienții cu boala Alzheimer și prezintă în mod constant anomalii la nivelul splenului corpului calos, cortexului cingular posterior și fasciculului uncinat. În boala Alzheimer și MCI s-au constatat leziuni semnificative ale substanței albe atât pe căile limbice (fornix și cortex cingular), cât și în principalele tracturi corticocorticale care stau la baza cortexului de asociație (fascicul uncinat, fascicul fronto-occipital inferior, fascicul longitudinal superior, fascicul longitudinal inferior și corpul calos) (Filippi și Agosta, 2011).

Folosind secvențe RMN eco-planare, se poate obține imagistică ponderată prin difuzie (DTI), permițând măsurarea mișcării difuzionale aleatorii a moleculelor de apă. Aceasta oferă măsurători precum difuzivitatea medie (*MD*) și anizotropia fracțională *(FA), care sunt sensibile la dimensiunea și geometria spațiilor umplute cu apă. Studiile DTI la pacienții cu boala Alzheimer (BA) arată* o difuzivitate medie crescută și o anizotropie fracțională redusă în

regiunile substanței albe, inclusiv lobii parietali și temporali și, într-o măsură mai mică, în lobii frontali (Filippi și Agosta, 2011). Folosind DTI la indivizi sănătoși cu risc de BA, atât cei cu mutații autozomal dominante, cât și purtătorii alelei ApoE e4, s-au constatat anomalii ale substanței albe în fornix, fasciculele fronto-occipitale și temporale inferioare , spleniul corpului calos, substanța albă subcaloasă și cortexul cingular . În zonele afectate, DTI prezintă atât o scădere a anizotropiei fracționale, cât și o creștere a difuzivității medii. În ciuda acestui fapt, valoarea DTI în prezicerea progresiei de la MCI la AD rămâne de determinat (Masdeu *et al.,* 2012).

Ne vom referi acum la rezultatele obținute cu tehnici de neuroimagistică funcțională. Modificările funcției sinaptice pe parcursul stadiilor bolii Alzheimer pot fi evaluate folosind tehnici care măsoară semnalul RMN funcțional *(dependent de nivelul de oxigenare a sângelui) , metabolismul regional și* perfuzia regională . Rezultatele sunt consistente, dar fiecare tehnică are aplicații diferite . Metabolismul a fost studiat pe larg, dar cele mai recente descoperiri se datorează utilizării RMN-ului funcțional în stare de repaus pentru a evalua modificările conectivității funcționale.

Conectivitatea funcțională în repaus pare să reflecte relația dintre activitatea neuronală spontană în regiuni cerebrale anatomic separate, adică nivelul de comunicare funcțională dintre acestea. Mai multe regiuni corticale și subcorticale prezintă semnale BOLD coerente chiar și în absența unui input perceptiv evident sau a unui output comportamental (Filippi & Agosta, 2011).

În boala Alzheimer (BA), studiile în stare de repaus (folosind RMN funcțional) s-au concentrat asupra regiunilor care alcătuiesc *rețeaua modului implicit (DMN):* cortexul cingular posterior și precuneusul, cortexul temporal parietal și lateral, hipocampul și cortexul frontal medial, care sunt dezactivate în timpul efectuării unei game largi de sarcini cognitive. Suprimarea dinamică a acestor regiuni în timpul sarcinilor solicitante din punct de vedere cognitiv pare a fi necesară pentru o performanță comportamentală adecvată la indivizii sănătoși. Acest tip de studiu a demonstrat un *continuum* al eficienței dezactivării, de la subiecții vârstnici normali din grupul de control la cei cu BA, inclusiv cei cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI). S-a constatat o suprapunere substanțială între zonele DMN și localizarea atrofiei cerebrale și a depunerii de amiloid în boala BA incipientă (Filippi și Agosta, 2011). Conectivitatea DMN alterată poate juca un rol în progresia declinului cognitiv de la MCI la BA. Dezactivarea posteromedială alterată în MCI amnestic este predictivă a conversiei clinice la BA. Mai mult, disocierea conectivității funcționale în cortexul cingular posterior crește pe măsură ce severitatea bolii Alzheimer progresează (Filippi și Agosta, 2011).

Unele descoperiri sugerează că pacienții cu boala Alzheimer ar putea avea o conectivitate prefrontală crescută pentru a compensa funcția temporală redusă. Rămâne de clarificat în ce măsură aceste modificări sunt legate de rezerva cognitivă, care permite unor pacienți să aibă performanțe mai bune decât alții, în ciuda faptului că suferă aceeași povară patologică (Filippi și Agosta, 2011).

Persoanele vârstnice cu funcții cognitive normale, cu antecedente familiale de boală Alzheimer (BA) și cel puțin o alelă ApoE 4 prezintă o conectivitate DMN redusă în cortexul orbitofrontal medial și precuneus, precum și o conectivitate crescută în cortexul prefrontal dorsolateral și medial și în structurile temporale, în comparație cu persoanele non-purtătoare de aceeași vârstă, fără antecedente familiale. Această conectivitate crescută a fost interpretată ca o adaptare pentru a compensa procesele alterate, cum ar fi plasticitatea sinaptică redusă, creșterea neuronală redusă sau potențarea pe termen lung afectată, asociate cu prezența alelei 4. Statusul de purtător pentru alela ApoE 4 modulează funcția cerebrală cu ani înainte de orice expresie clinică sau structurală a unui proces degenerativ. În mod similar , anomaliile în activarea în stare de repaus pot reprezenta o modificare funcțională timpurie a creierului, care este asociată cu un risc crescut de a dezvolta BA (Filippi și Agosta, 2011).

În ciuda complexității rezultatelor activării, pare evident un model bimodal consistent. Activarea temporală medială crește la pacienții asimptomatici cu risc, dar tinde să scadă pe măsură ce boala Alzheimer progresează și funcția cognitivă se deteriorează (Masdeu *et al,* 2012).

La persoanele presintomatice cu risc se detectează o conectivitate alterată, în special în zonele legate de girusul cingular posterior, precuneus și regiunile temporale mediale, care sunt afectate de la debutul bolii (Masdeu *et al* ., 2012). Conectivitatea funcțională alterată în cortexul asociativ posterior nu se datorează doar modificărilor neuropatologice focale, ci reflectă și efectele îndepărtate ale deteriorării neuronale (de exemplu, hipocampul asupra cortexului cingular posterior). Un indicator indirect al acestei deconectări este demonstrația faptului că, la pacienții cu boala Alzheimer, hipometabolismul cortexului cingular posterior (conform FDG PET) este legat de atrofia hipocampului prin pierderea volumului cingular (Filippi și Agosta, 2011).

Măsurătorile metabolismului glucozei prin FDG PET indică metabolismul cerebral, care reflectă în principal activitatea sinaptică. În contextul bolii Alzheimer (BA), scăderea captării de FDG este un indicator al funcției sinaptice afectate. În studiile efectuate pe subiecți cu BA, FDG PET prezintă un model topografic specific de scădere a captării de glucoză în cortexul temporoparietal lateral, precuneus și cortexul cingular posterior (Filippi și Agosta, 2011; Jack, 2011). Studiile de corelație imagistică-autopsie au demonstrat o corelație puternică în BA între diagnosticul FDG PET premortem și confirmarea postmortem. Purtătorii de vârstă mijlocie asimptomatici clinic ai alelei ApoE e4 , care prezintă un risc crescut de a dezvolta demență mai târziu în viață, prezintă o captare redusă de FDG într-un model similar cu cel observat în BA (Jack, 2011).

Printre persoanele cu MCI, cele mai predispuse la progresia spre boala Alzheimer prezintă constatări metabolice similare cu cele din boala Alzheimer. Captarea FDG prin PET este un predictor mai bun al progresiei de la MCI la boala Alzheimer decât RMN structural sau SPECT (tomografia computerizată cu emisie de fotoni singulari). Modelul de perfuzie *regională* scăzută în cortexul parietotemporal, hipocampus, cortexul cingular anterior și posterior și nucleii anterior și dorsomediali ai talamusului are o sensibilitate de 86% și o specificitate de

80% atunci când se compară boala Alzheimer cu subiecții normali din grupul de control (Masdeu *et al.,* 2012).

Tabelul 2.5. Principalele constatări neuroimagistice în boala Alzheimer

Tehnică	*Metodă*	*Găsi*
RM structurală	Măsurarea atrofiei (VBM)	Reducerea hipocampului, urmată de reducerea parietală temporală și medială și, în final, a zonelor neocorticale asociative
RM structurală	DTI (tractografie)	Alterarea fornixului, cingulului și fibrelor cortico-corticale lungi (inclusiv corpul calos)
	DTI (FA, MD)	Scăderea FA și creșterea MD în substanța albă parietală și temporală
RMN funcțional	Conectivitate: studiul rețelelor în repaus	Alterarea dezactivării DMN
TEP	FDG	Implicare scăzută a cortexului temporoparietal lateral , precuneusului și cortexului cingular posterior

Abrevieri: DMN, *rețea în mod implicit;* DTI, *imagistică prin tensor de difuzie;* FA, *anizotropie fracțională ;* FDG, fluorodeoxiglucoză; MD, *difuzivitate medie;* RMN, imagistică prin rezonanță magnetică; PET, tomografie cu emisie de pozitroni .

2.3. Neuropsihologie

Boala Alzheimer (BA) are un debut insidios, caracterizat prin declin lent și constant al funcției cognitive și modificări afective. Asocierea inițială a bolii cu anxietatea și depresia face adesea dificil diagnosticul de la bun început . Cel mai frecvent diagnostic diferențial trebuie pus cu deficiențele cognitive prezente în depresie și cu pierderea memoriei asociată cu îmbătrânirea normală. Tabloul clinic și constatările neuropsihologice ale bolii corespund afectării neuropatologice. Boala își are originea în lobul temporal medial, ceea ce implică un debut caracterizat prin afectarea severă a memoriei declarative, în special a memoriei episodice. - Degenerările neocorticale constituie sindromul clasic afazic-apracto-agnostic și sunt probabil responsabile pentru pierderea memoriei semantice la distanță (Junqué și Jurado, 2009).

În cea mai frecventă formă a bolii Alzheimer, modificările clinice și constatările

neuropsihologice sugerează afectarea sistemului limbic și a ambelor joncțiuni temporoparietale. Semnele temporoparietale stângi includ pierderea limbajului (dificultăți de înțelegere complexă și anomie), tulburări de citire, scriere și aritmetică, dificultăți de utilizare a instrumentelor (apraxie ideomotorie) și deficiențe în raționamentul verbal abstract (cum ar fi incapacitatea de a rezolva testul de similarități WAIS). Dezorientarea spațială, dificultățile de îmbrăcare și incapacitatea de a desena sugerează afectarea joncțiunii temporoparietale drepte (Junqué & Jurado, 2009).

Deși majoritatea pacienților prezintă în principal tulburări de memorie , există cel puțin două variante de prezentare: cei care încep cu un declin progresiv al capacității spațiale (uneori denumit sindrom cortical posterior) și cei cu deficite progresive de limbaj. Primii prezintă constatări autoptice tipice bolii Alzheimer, dar cu un impact deosebit de proeminent asupra căilor de asociere vizuală. Cei din urmă pot fi confundați cu demența frontotemporală în timpul vieții (Albert, 2011).

2.3.1. Memoria

Cel mai frecvent tipar în stadiile incipiente ale bolii este afectarea memoriei declarative. Mai multe studii privind progresia spre demență la pacienții cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI) au arătat că performanța de reamintire pe termen lung este mai predictivă decât reamintirea imediată. Cu toate acestea, deficiențele în memoria pe termen lung sunt prezente și în alte demențe. Dacă testul de memorie include indicii semantice pentru reamintire, acesta crește capacitatea de a diferenția pierderea memoriei în boala Alzheimer (BA) de cea prezentă în alte demențe, deoarece în BA, indiciile nu îmbunătățesc performanța (Junqué & Jurado, 2009).

Majoritatea pacienților prezintă deficite în învățarea și reținerea informațiilor noi. Această dificultate, o afectare a memoriei episodice, este evidentă în activitățile de zi cu zi atunci când este necesară reținerea după o întârziere (de exemplu, amintirea conversațiilor și a întâlnirilor). În evaluarea neuropsihologică, memoria episodică este evaluată cu o serie de sarcini care includ învățarea și reținerea poveștilor (memorie logică), liste de cuvinte și învățarea prin asociere pereche. De asemenea, se utilizează teste de reținere a imaginilor sau desenelor.

testului Rey Auditory Verbal Learning (RAVLT) la pacienți cu boala Alzheimer , Wolk *și colab. (2011) au descoperit că* reamintirea imediată în primele încercări a fost corelată cu dimensiunea polului temporal, a girusului frontal mijlociu și a lobului parietal inferior, în timp ce performanța în ultimul test a fost corelată cu regiunile temporale mediale și zonele descrise mai sus, în special polul temporal. În schimb, reamintirea întârziată a fost corelată doar cu hipocampul, în timp ce recunoașterea întârziată a fost corelată mai mult cu cortexul peririnal și entorinal decât cu hipocampul.

Comparația dintre boala Alzheimer și alte demențe (frontotemporale, Huntington sau

Lewy) arată că capacitatea de a reține informații după o întârziere este mai afectată la pacienții cu boala Alzheimer decât în cazul celorlalte patologii (Albert, 2011).

Afectarea memoriei în boala Alzheimer avansată este extinsă, afectând atât capacitatea de a înregistra informații noi, cât și capacitatea de a rechema sau recunoaște informații complet consolidate. Pierderea memoriei cu caracteristici similare amneziei, cauzată de afectarea bitemporală și bazală anterioară a prozencefalului, coexistă cu o pierdere a vechilor amintiri semantice, legată de degenerarea neocorticală (Junqué și Jurado, 2009).

Memoria semantică (legată de cunoștințele generale despre lume, dobândite de-a lungul vieții și împărtășite de un grup cultural) s-a dovedit a fi afectată în boala Alzheimer (BA) atunci când se utilizează sarcini precum denumirea confruntărilor , potrivirea semantică vizual-verbală și fluența categoriilor. Întrebările despre memoria îndepărtată (informații consolidate cu ani în urmă) sunt, de asemenea, utile. Cunoștințele subordonate par a fi mai afectate decât cunoștințele supraordonate; de exemplu, cunoașterea persoanelor celebre este mult mai afectată decât alte categorii de cunoștințe conceptuale și memoria autobiografică . Folosind biomagnetica memoriei vizuale (VBM), Joubert *și colab.* (2010) au descoperit că atrofia corticală din lobul temporal anterior și cortexul prefrontal inferior (regiuni cheie ale rețelei cognitive semantice) a fost asociată cu afectarea semantică la pacienții cu BA.

Măsurătorile atrofiei și volumului cortical au fost corelate cu performanța la testele de memorie verbală și vizuală. În general, pierderea volumului substanței cenușii este mai puternic asociată cu afectarea memoriei verbale decât pierderea volumului substanței albe (Grassiot *et al.,* 2009). Atrofia hipocampică a fost asociată cu deficite în codificarea și recuperarea memoriei (Filippi & Roca, 2011). Studiile care utilizează imagistica amiloidă au descoperit că performanța memoriei episodice se corelează cu acumularea de activitate fizică (AP) neocorticală (Albert, 2011) .

2.3.2. Limbă

Cea mai frecventă tulburare de limbaj în boala Alzheimer este anomia, sau dificultatea de a-și aminti numele . Aceasta afectează atât substantivele proprii, cât și cele comune și nu este clar legată de frecvența lor de apariție. În acest sens, este surprinzător, de exemplu, faptul că pacienții nu își pot aminti numele copiilor lor sau uită un cuvânt comun. Se poate observa și o tulburare complexă de înțelegere, dificil de detectat prin istoricul medical sau prin examenul neurologic de rutină. Pentru a o detecta, trebuie utilizat un examen neuropsihologic adecvat (de exemplu, testul *Token*). Examinarea limbajului , efectuată prin teste de screening pentru afazie (cum ar fi Boston Diagnostic Aphasia Examination) , relevă caracteristicile afaziei nominale sau ale afaziei senzoriale transcorticale. Prin evoluție, limbajul devine eliptic, abundent în perifraze (utilizarea sintagmelor în care ar trebui să apară un singur cuvânt) și parafazii semantice (înlocuirea unui cuvânt cu altul cu sens similar). Dezintegrarea limbajului poate evolua în diferite manifestări afazice (ecolalie, palilalie) până când duce la afazie globală cu

incapacitatea de a produce sau înțelege orice limbaj (Junqué și Jurado, 2009).

Unii autori postulează că deficitele lingvistice rezultă din afectarea memoriei semantice, afectând sensul cuvintelor, conceptelor și faptelor. Aceste probleme au fost documentate prin teste de fluență în categorii , denumire prin confruntare și judecăți de similaritate (Albert, 2011).

Limbajul scris apare adesea mai afectat decât limbajul vorbit. Inițial, scrisul prezintă disortografie (pierderea regulilor ortografice bine stabilite), omisiuni, substituții, perseverațe etc. Inițial , apar dificultăți de citire în înțelegere, urmate ulterior de omisiuni, substituții și erori spațiale (de exemplu, săritul peste rânduri sau începerea lecturii în mijlocul unui paragraf). Abilitățile de calcul sunt, de asemenea, afectate în toate formele lor, iar lipsa de înțelegere a valorii banilor este frapantă. Pacienții nu sunt capabili să estimeze prețul relativ al obiectelor. Numerele își pierd valoarea simbolică (Junqué & Jurado, 2009).

2.3.3. Abilități praxice

Abilitățile praxice sunt o altă abilitate cognitivă care se deteriorează. Desenul, chiar și atunci când implică copierea unui contur simplu, devine imposibil. Se observă dificultăți în reproducerea mișcărilor manuale și în executarea spontană sau prin imitație a gesturilor simbolice. Pacientul nu este capabil să facă gesturile necesare pentru a manipula obiecte comune. Dificultățile praxice legate de îmbrăcare apar mai întâi la îmbrăcarea hainelor și mai târziu la dezbrăcarea acestora. Acestea afectează în primul rând ordinea în care sunt așezate hainele. În viața de zi cu zi, există o abandonare vizibilă a sarcinilor manuale, cum ar fi cusutul, gătitul sau schimbarea unui întrerupător de lumină și, în final, o incapacitate completă de a efectua oricare dintre aceste activități. În stadiile finale , pacientul „nu știe" să mănânce, să bea sau să meargă. Aceste deficiențe praxice, combinate cu probleme de memorie, pot duce la situații periculoase, cum ar fi lăsarea gazului pornit, provocarea unui incendiu sau a unei inundații minore (Junqué & Jurado , 2009). În explorarea neuropsihologică, reproducerea desenelor, subtestul WAIS Block Design sau imitarea gesturilor sunt utilizate pentru a evalua aceste abilități.

Studii recente au descoperit corelații semnificative între sarcina de copiere a figurilor și reducerea volumului de materie cenușie în cortexul parietal drept al pacienților cu boala Alzheimer (Mandal *și colab.,* 2012).

2.3.4. Abilități gnostice

În ceea ce privește abilitățile perceptive, deficiențele vizuo-spațiale sunt primele care apar. Inițial, pacientul se pierde în locuri nefamiliare sau în situații neobișnuite. Ulterior, este posibil să nu se poată orienta nici măcar în propria casă, în încăperi confuze. Pe parcursul bolii, apar tulburări de recunoaștere facială sau a obiectelor (agnozii vizuo-perceptive). Membrii familiei pot întâlni elemente agnosice alarmante, cum ar fi faptul că pacientul nu își recunoaște

soțul/soția sau propriii copii. În aceste stadii avansate, pacientul nu își va recunoaște propria schemă corporală, astfel încât durerea poate să nu fie exprimată conștient prin limbaj sau localizare gestuală și se poate manifesta în schimb ca un sentiment difuz de suferință (Junqué & Jurado, 2009).

, alături de deficiențele de memorie. Disfuncția vizuospațială în boala Alzheimer (BA) afectează profund capacitatea de a desfășura activitățile vieții de zi cu zi. Studiile neuroimagistice au constatat o pierdere a conectivității între căile dorsale și ventrale, cu reorganizare funcțională a regiunilor mediolaterale parietale și orbitofrontale, sugerând mecanisme compensatorii. În timpul sarcinilor de percepție a mișcării, pacienții cu BA nu au activat regiunile activate de persoanele vârstnice normale sau chiar le-au dezactivat. Acest lucru ar putea explica dezorientarea pacienților și mecanismele compensatorii de la debutul bolii. Studiile funcționale au constatat implicarea compensatorie a unor regiuni cerebrale suplimentare, inclusiv a căii ventrale , în timpul executării sarcinilor vizuospațiale atât la pacienții cu BA, cât și la cei cu deficiență cognitivă ușoară (MCI) (Mandal *et al.,* 2012).

Printre sarcinile de evaluare avem teste de recunoaștere a figurilor (de exemplu, figuri suprapuse, testul de tip Poppelreuter), identificarea orei pe un ceas, identificarea figurilor complexe sau evaluarea orientării liniilor .

Anosognozia, sau ignorarea deficitului, a fost descrisă și la pacienții cu boala Alzheimer. Acești pacienți tind să-și ascundă deficitele și, chiar dacă sunt conștienți că ceva este în neregulă, nu exprimă plângeri clare de deteriorare, ceea ce contrastează puternic cu erorile lor cotidiene. Pacienții nu solicită în mod voluntar îngrijiri specializate; mai degrabă, familia este cea care observă declinul și solicită o consultație. Plângerile lor subiective se limitează de obicei la pierderea memoriei. Cu toate acestea, pacienții sunt capabili să-și perceapă eșecurile și, în special, tratamentul sau comentariile celorlalți, ceea ce poate duce la depresie reactivă (Junqué & Jurado, 2009).

2.3.5. Funcții executive

Funcția executivă se referă la abilitățile cognitive necesare pentru un comportament complex, orientat spre obiective și pentru adaptarea la schimbările sau cerințele mediului. Aceasta include capacitatea de a planifica și de a anticipa în mod adecvat rezultatele și resursele. Deficitele în funcțiile executive apar în sarcinile care implică raționament abstract și conceptual, planificare, fluență și organizare.

Pacienții cu formă ușoară a bolii Alzheimer prezintă deficiențe ale funcțiilor executive , inclusiv teste care implică coordonarea a două sarcini simultane , precum și cele care implică comutarea între dimensiunile stimulului. Disfuncțiile executive pot chiar preceda tulburările de limbaj și cele vizuospațiale la multe persoane afectate (Albert, 2011).

Predominanța disfuncției executive față de afectarea memoriei episodice este caracteristică mai degrabă demenței frontotemporale și demenței vasculare decât bolii Alzheimer, deși poate apărea în boala Alzheimer cu debut precoce. Fluența verbală, perseverența la *testul Wisconsin Card Sorting Test (WCST),* viteza redusă de procesare la *testul Trail Making* și dificultatea de

a inhiba răspunsurile automate la testul Stroop pot fi indicative ale acestor probleme (Hort *et al.,* 2010).

Atrofia neocorticală este asociată pozitiv cu modificări ale fluenței verbale, iar atrofia girusului frontal superior bilateral este asociată cu o diminuare a raționamentului conceptual (Grassiot *et al.,* 2009).

2.3.6. Alte aspecte emoționale și comportamentale

Așa cum s-a discutat în capitolul anterior, termenul „ simptome *comportamentale și psihologice* ale demenței" (BPSD *)* este utilizat pentru a descrie spectrul simptomelor non-cognitive ale demenței (apatie, psihoză, comportamente hiperactive și afective). Aceste tulburări sunt asociate cu declin cognitiv și funcțional, o calitate a vieții mai scăzută și o instituționalizare crescută (Hort *și colab.,* 2010).

(BA) este caracterizată prin schimbări de personalitate. Deși caracteristicile premorbide pot fi accentuate, există și o tendință către un tip de personalitate specific bolii, în detrimentul trăsăturilor individuale. Pacienții sunt mai anxioși, deprimați și vulnerabili. Aceștia prezintă o sensibilitate emoțională sporită , ceea ce îi poate determina să stabilească relații exagerate din punct de vedere emoțional, fie covârșitor de pozitive, fie covârșitor de negative. Un pacient poate dezvolta un atașament exagerat față de un îngrijitor, în timp ce nutrește simultan o aversiune izbitoare față de un membru al familiei.

Scala CERAD de evaluare a comportamentului *pentru demență (* BRSD) este un instrument standardizat pentru evaluarea tulburărilor de comportament la pacienții cu demență sau deficiențe cognitive. Aceasta constă dintr-o versiune cu 46 de itemi și o versiune scurtă cu 17 itemi, care includ domenii relevante precum caracteristicile depresive și psihotice, problemele de autoreglare, iritabilitatea și agitația, apatia, agresivitatea și labilitatea emoțională.

O analiză recentă a personalității în boala Alzheimer (Robins, Wahlin și Burne, 2011) a constatat că, printre schimbările față de personalitatea premorbidă, cele mai notabile sunt o creștere a Neuroticismului (între 1 și 2 deviații standard), o scădere de aceeași magnitudine a Extraversiei, urmată de o reducere modestă (mai puțin de 1 deviație standard) a dimensiunilor Deschidere și Agreabilitate. Se evidențiază, de asemenea, o scădere marcată a Conștiinciozitatei (între 2 și 3 deviații standard) . Scorurile ridicate la Neuroticism implică susceptibilitate la probleme psihologice, cum ar fi fobia socială, agitația, depresia, gândirea irațională, ostilitatea și o tendință spre afect negativ. În raport cu demența, aceste caracteristici sunt adesea observate în stadiile incipiente ale bolii Alzheimer, iar pacienții au dificultăți în a face față stresului și a-și controla impulsurile. Scorurile scăzute la Extraversie reflectă o - personalitate rezervată, mai puțin asertivă și mai puțin activă. Membrii familiei descriu

pacienții ca fiind mai puțin activi, entuziasmați, fericiți sau iubitori. Aceste schimbări ar putea reprezenta un model adaptiv ca răspuns la declinul cognitiv. Extraversiunea scăzută promovează simptomul prevalent al apatiei, care este una dintre cele mai mari plângeri ale îngrijitorilor. Fațetele conștiinciozității sunt aspecte ale personalității (competență, ordine, simțul datoriei, autodisciplină, deliberare) puternic legate de funcțiile executive și de lobii frontali. Baza o reprezintă autocontrolul, procesul activ de planificare , organizare și executare a planurilor. Aceste fațete pot reflecta starea mentală în sine, mai degrabă decât schimbări de personalitate independente de cogniție. Scăderea conștiinciozității este o caracteristică a bolii Alzheimer și are posibil semnificație clinică. Combinația dintre conștiinciozitatea scăzută și alte probleme, cum ar fi afectarea memoriei și a funcției executive, duce la o agravare a funcționării interpersonale și instrumentale.

Prezența simptomelor neuropsihiatrice, cum ar fi depresia, halucinațiile și ideile delirante, este frecventă. Simptomele depresive apar frecvent, în special în stadiile inițiale, și sunt asociate cu dificultăți în îndeplinirea sarcinilor zilnice. În plus, există o scădere a activității, o pierdere a interesului și abandonarea hobby-urilor și un comportament din ce în ce mai liniștit, ceea ce îi determină pe membrii familiei să confunde declinul intelectual cu simptomele depresive. Sindroamele depresive clasice, însă, sunt foarte rare. Ideile delirante (credințe false care persistă în ciuda dovezilor contrare) sunt de obicei slab dezvoltate și de natură persecutorie . Cele mai frecvente idei delirante sunt cele de furt. Prezența ideilor delirante și a halucinațiilor poate fi asociată cu un comportament violent (Junqué & Jurado, 2009).

Deși simptomele psihologice și comportamentale din boala Alzheimer sunt foarte frecvente și cresc stresul îngrijitorului, acestea sunt puțin înțelese. Printre aceste simptome, psihoza este foarte importantă și necesită adesea tratament farmacologic. Literatura de neuroimagistică a tratat în general psihoza ca o singură entitate. Cu toate acestea, se pare că halucinațiile și ideile delirante, subdivizate în idei delirante de persecuție și de identificare greșită , pot avea corelații cerebrale diferite. Ideile delirante au fost asociate cu perturbarea funcției și conectivității dintre rețelele frontale și temporale, în special în emisfera dreaptă. În schimb, structurile temporale mediale par a fi mai importante pentru ideile delirante de identificare greșită, care au o istorie naturală diferită față de ideile delirante paranoide (Ismail *et al.,* 2012).

Gestionarea simptomelor comportamentale ar trebui să înceapă cu o căutare atentă a factorilor declanșatori sau exacerbatori, cum ar fi indicii de mediu, probleme fizice (infecții), medicație și depresie sau psihoză (Hort *et al.,* 2010).

Deși pacienții cu boala Alzheimer au performanțe slabe la unele sarcini de cunoaștere socială, acest lucru reflectă de obicei o afectare cognitivă generală, iar funcționarea lor socială în viața reală este mai puțin afectată decât în cazul bolilor care afectează în principal structurile frontotemporale. De exemplu, incapacitatea de a identifica emoțiile faciale reflectă deficite cognitive mai degrabă decât dificultăți de procesare emoțională. Unele studii au descoperit că, în situații mai precise din punct de vedere ecologic și mai realiste, pacienții recunosc emoțiile la fel de bine ca și grupul de control. Descoperiri recente din studiile privind conectivitatea

intrinsecă sugerează că sensibilitatea la emoții poate fi păstrată sau chiar amplificată prin creșterea tonusului emoțional în rețeaua de salienţă a creierului . Ca urmare a scăderii activității în rețeaua DMN, pacienții cu boala Alzheimer și atrofie corticală posterioară pot prezenta modificări ale percepției vizuale a indiciilor emoționale. Acest lucru poate să nu le afecteze comportamentul social în viața reală, dar le poate afecta percepția asupra calității vieții. Pacienții cu boala Alzheimer iau decizii sociale similar cu grupul de control sănătos și cu participanții cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI), ceea ce sugerează că accesul la cunoștințele lor sociale este prezervat (Shany-Ur & Rankin, 2011).

2.3.7. Evaluare neuropsihologică

CERAD a fost înființat în 1986 sub auspiciile *Institutului Național pentru Îmbătrânire* (NIA), pentru a standardiza procedurile de evaluare și diagnosticare a bolii Alzheimer. Participanții sunt evaluați anual, iar autopsiile sunt efectuate pentru a confirma neuropatologic diagnosticul clinic. CERAD a dezvoltat instrumente standardizate pe o scală clinică, neuropsihologică, neuropatologică, comportamentală și de tip interviu familial. Evaluarea neuropsihologică include fluența verbală (categoria animalelor), testul de denumire Boston cu 15 imagini, o scurtă examinare a stării mentale (orientare, memorie imediată și întârziată, concentrare, limbaj și praxis), reamintirea listei de cuvinte (10 cuvinte tipărite în 3 încercări), praxis constructiv (copierea desenelor unui cerc, romb, dreptunghiuri intersectate și cub), reamintirea listei de cuvinte, recunoașterea listei de cuvinte (printre 10 distractori) și reamintirea desenelor praxis constructiv.

Programul Centrelor EA al *Institutului Național pentru Îmbătrânire* Institutul Național de Antropologie (NIA) a conceput recent o baterie neuropsihologică bazată, printre alți parametri, pe protocoalele de evaluare înregistrate ale 29 de centre. În 28 dintre aceste centre, s-a utilizat fluența pe categorii (animale); în 26, s-au utilizat testul Boston Naming, MMSE și *testul Trail Making (părțile A și B). În 24 de centre, evaluarea a fost efectuată utilizând scorul global al Scalei de Evaluare a Demenței Clinice (* CDR) ; în 23, fluența verbală fonemică; în 21, Digit Span (WAIS) și *Scala Wechsler de Memorie (WMS);* iar în 19, testul Clock Drawing. Testul CERAD de învățare a listei de cuvinte a fost utilizat în 17 centre; Scala Blessed Dementia , subtestul Block Design (WAIS) și subtestul Digit Coordonation (WAIS) în 16; și *Inventarul Neuropsihiatric* în 15. și reproducerea vizuală (WMS), în 14. Bateria neuropsihologică CERAD a fost utilizată în 13 centre (Weintraub *et al,* 2009). Testele selectate de NIA pentru baterie sunt prezentate în Tabelul 2.6.

Una dintre cele mai utilizate scale este ADAS *(Scala de Evaluare a Bolii Alzheimer),* care include 13 itemi: reamintirea cuvintelor (liste de 12 cuvinte); denumirea obiectelor și a degetelor; înțelegerea comenzilor rostite; praxis constructiv (desene geometrice); praxis ideatic; orientare; recunoașterea cuvintelor; exprimarea limbajului vorbit; înțelegerea limbajului vorbit; dificultăți de denumire ; nevoia de a-și aminti instrucțiunile testului; funcția

executivă (labirinturi); și o sarcină de anulare. Această baterie s-a dovedit utilă în detectarea modificărilor severității bolii Alzheimer, dar nu este foarte utilă în scopuri diagnostice (Hort *et al.,* 2010).

EFNS *(Federația Europeană a Societăților Neurologice)* a prezentat ghidurile sale de diagnostic și tratament pentru boala Alzheimer (BA) (Hort *și colab.,* 2010), care au inclus evaluarea neuropsihologică. Conform ghidurilor, această evaluare este necesară din două motive: pentru a demonstra prezența deficitelor cognitive multiple la momentul diagnosticării; și pentru a dezvălui, în stadii incipiente, tiparele tipice de afectare neuropsihologică care reflectă localizarea anatomică selectivă a diferitelor tipuri de demență. Autorii au afirmat că bateria neuropsihologică ar trebui să includă teste care evaluează memoria, funcțiile executive, limbajul, praxia și abilitățile vizuospațiale. Printre testele de memorie episodică cele mai specifice BA se numără RAVLT *și*

CVLT (California Verbal Learning Test) și FCSRT *(Free and Cued Selective Re- Minding Test)* sunt recomandate pentru memoria semantică. Denumirea imaginilor, fluența categoriilor și definirea imaginilor și cuvintelor sunt, de asemenea, recomandate.

Tabelul 2.6. Baterie neuropsihologică
(Setul uniform de date al Centrelor pentru Boala Alzheimer [UDS])

Domeniul cognitiv	*Test*	*Scor maxim*
Severitatea demenței	MMSE	Scor total (30) Scor orientare (10)
Atenţie	Cifre directe (WMS)	Cea mai lungă secvență (9) încercări corecte (14)
	Cifre inverse (memorie de lucru) (WMS)	Cea mai lungă secvență (8) Număr de încercări corecte - (12)
Viteză de procesare	Cheia numerelor (WAIS-R) Crearea unui traseu	Număr de elemente completate: două în 90 de secunde
Funcții executive	Traseu de creare B	Timp total (300 de secunde)
Memorie	Memorie logică (WMS-R) Imediat Întârziat	Total articole rechemate (25)
Limbaj: fluență verbală	Nume de animale Numele legumelor	Total articole 1 minut
Limbaj: denumire	Test de denumire a Boston (30 articole)	Total corect (30)

Abrevieri: MMSE, *Mini Mintal State Examination;* WAIS-R, *Scala Wechsler a inteligenței adulților revizuită;* WMS, *Scala Wechsler a memoriei;* WMS-R, *Scala Wechsler a memoriei revizuită.*

Este important să se țină cont de faptul că evaluarea neuropsihologică trebuie efectuată în mod cuprinzător, ținând cont de vârsta, educația și contextul cultural al pacientului, precum și de stadiul bolii.

În Capitolul 9 vom discuta dovezile actuale privind reabilitarea neuropsihologică aplicată, printre altele, bolii Alzheimer.

3

Deficiență cognitivă vasculară

Contribuția bolilor vasculare la afectarea cognitivă ușoară și la demență este din ce în ce mai recunoscută . În ultimii ani, a fost introdus termenul de afectare cognitivă vasculară , care cuprinde orice grad de afectare cognitivă - de la tulburare ușoară la demență - asociat cu orice tip de leziuni cerebrale vasculare. Factorii de risc vascular au fost asociați cu afectarea cognitivă și cu cele două tipuri de demență cele mai relevante: boala Alzheimer (BA) și demența vasculară (VD). Aproape una din trei persoane va suferi un accident vascular cerebral și/sau demență în timpul vieții, cu excepția cazului în care se iau măsuri preventive (Hachinski *și colab.,* 2006). Cercetarea și sănătatea publică au prioritizat o mai bună înțelegere a rolului factorilor de risc vascular în debutul și progresia declinului cognitiv în îmbătrânire, precum și identificarea markerilor clinici utili pentru prevenirea acestuia. Recent , incidența și mortalitatea prin accident vascular cerebral au scăzut în țările dezvoltate , dar au crescut în țările cu venituri mici și medii. Scăderea în țările dezvoltate reflectă îmbunătățiri ale strategiilor de intervenție în domeniul sănătății. Cu toate acestea, se pare că creșterea supraviețuirii este însoțită de un număr mai mare de supraviețuitori cu afectare cognitivă (Sahathevan *și colab.,* 2012).

Acest capitol va discuta aspectele clinice și diagnostice ale afectării cognitive vasculare, precum și mecanismele fiziopatologice cunoscute ale tulburărilor cerebrovasculare. Cunoașterea patologiei cerebrovasculare este fundamentală pentru înțelegerea tulburărilor cognitive asociate, precum și a profilului și evoluției acestora. De asemenea, este inclusă o trecere în revistă a evaluării neuropsihologice în patologia vasculară.

3.1. Aspecte clinice și diagnostice

Au fost descrise peste o sută de cauze potențiale ale afectării cognitive vasculare, inclusiv cauze în principal vasculare sau legate de hipoperfuzie, cauze hemoragice , embolitice, hematologice, toxice, inflamatorii sau autoimune non-infecțioase și cauze infecțioase. Daunele rezultate pot distruge structurile cognitive elocvente și pot perturba rețelele cerebrale care susțin diverse funcții. Prin urmare, afectarea cognitivă vasculară este o tulburare eterogenă care poate rezulta

din factori de risc vascular, cum ar fi hipertensiunea arterială sau diabetul. Acești factori pot duce la boli ale vaselor mici, care se manifestă sub formă de infarcte lacunare sau leziuni ale substanței albe (numite și hiperintensități ale substanței albe sau *leucoaraioză).* În plus, afectarea cognitivă vasculară poate rezulta și din infarcte ale vaselor mari, diverse tipuri de hemoragii și sindroame de hipoperfuzie, inclusiv stop cardiac și hipotensiune posturală. Datorită marii eterogenități a afectării cognitive vasculare, este util să se facă diferența între patologia datorată bolii cerebrovasculare clinice (simptomatică sau *evidentă*) și cea datorată bolii cerebrovasculare subclinice (asimptomatică, silențioasă sau ascunsă) (Black, *2011*). Această ultimă clasificare ne permite să înțelegem mecanismele vasculare care stau la baza diferitelor profiluri de afectare cognitivă la pacienții cu afectare cognitivă vasculară și prognosticurile acestora.

3.1.1. Boala cerebrovasculară clinică

Un accident vascular cerebral, sau accident vascular cerebral, este o întrerupere bruscă și severă a fluxului sanguin către creier. Șaizeci și patru la sută dintre pacienții care suferă un accident vascular cerebral evident clinic prezintă afectare cognitivă asociată. La o treime dintre acești pacienți, deficitele sunt suficient de severe pentru a îndeplini criteriile pentru demență (Hachinski *și colab.,* 2006). În plus, afectarea cognitivă este asociată cu o mortalitate crescută.

După ce au suferit un accident vascular cerebral, un grup substanțial de pacienți prezintă o îmbunătățire cognitivă , majoritatea pacienților rămân stabili și doar un mic grup prezintă deteriorări între prima și a șasea lună după aceea.

Probabilitatea de a dezvolta demență post-accident vascular cerebral depinde de mai mulți factori, inclusiv dimensiunea și localizarea leziunilor cerebrale, antecedentele de accidente vasculare cerebrale anterioare și dovezile prezenței multiplelor infarcte la neuroimagistica. - Infarctele corticale și subcorticale multiple pot apărea simultan sau secvențial și sunt asociate în special cu demența atunci când implică bilateral zone corticale elocvente. Demența este, de asemenea, asociată cu vârsta înaintată , niveluri de educație mai scăzute, prezența factorilor de risc vascular, cum ar fi diabetul și fibrilația atrială , leziuni pe partea stângă și depresie concomitentă.

Ocazional, un singur accident vascular cerebral poate produce și o deficiență de vedere. Caracteristicile clinice ale demenței de infarct strategic variază considerabil în funcție de localizarea leziunii, dar poate apărea o afectare cognitivă severă și cu un volum infarct foarte mic. Aceste infarcte pot fi localizate atât cortical, cât și subcortical. În ceea ce privește localizarea strategică, afectarea nucleului anterior dorsomedial al talamusului este deosebit de remarcabilă, deoarece provoacă demență cu debut brusc, în special dacă este bilaterală. Alte leziuni strategice includ girusul angular, regiunea frontală medială și accidentele vasculare cerebrale posterioare care afectează hipocampul, de asemenea, în special dacă sunt bilaterale.

3.1.2. Boala cerebrovasculară subclinică

Contribuția bolii cerebrovasculare subclinice, adică a bolii clinic silențioase, la declinul cognitiv este un concept emergent care câștigă o relevanță enormă. Această formă insidioasă de afectare cognitivă vasculară este considerată a fi o consecință a patologiei ascunse a vaselor mici. Mai exact , ne referim la infarctele silențioase mici și leziunile substanței albe care pot fi vizualizate prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Această patologie este prevalentă odată cu vârsta, așa cum au relevat studiile neuroimagistice bazate pe populație efectuate în ultimii cincisprezece ani (Black, 2011).

A) Atacuri de cord silențioase

La RMN, infarctele silențioase apar ca hipointense pe imaginile ponderate T1 și hiperintense pe imaginile ponderate T2. Frecvența infarctelor silențioase depinde de vârstă. De exemplu, conform datelor din *Studiul Framingham Heart* Într-un studiu populațional inițiat în 1948, cu o recrutare inițială de 5.209 persoane, care a inclus deja trei generații de participanți, prevalența atacurilor de cord silențioase la persoanele cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani a fost de 10%; în a opta decadă de viață, aceasta a crescut la 17%; iar până la vârsta de nouăzeci de ani, aproape 30% dintre persoane le-au suferit. De fapt, atacurile de cord silențioase pot fi de zece ori mai frecvente decât accidentele vasculare cerebrale evidente clinic, iar conform rezultatelor *Studiului Sănătății Cardiovasculare* - un alt studiu longitudinal amplu bazat pe populație, efectuat pe 1.250 de persoane cu vârsta peste 65 de ani - 18% dintre persoanele fără atacuri de cord silențioase la momentul inițial au suferit atacuri de cord după 5 ani de urmărire.

Faptul că aceste leziuni sunt frecvente și că sunt denumite în mod tradițional „silențioase" nu înseamnă că sunt benigne (Black, 2011). Conform *studiului de la Rotterdam - un* studiu populațional care a inclus peste 10.000 de persoane fără antecedente de accident vascular cerebral și care aveau un nivel cognitiv normal la momentul inițial - în cadrul unei perioade de monitorizare longitudinală a 1.000 de persoane cu vârste cuprinse între 60 și 90 de ani, studiate timp de patru ani, participanții cu accidente vasculare cerebrale silențioase au prezentat un declin cognitiv mai mare, și-au dublat riscul de demență și și-au crescut riscul de accident vascular cerebral de cinci ori.

B) Leziuni ale substanței albe

Trebuie să evidențiem și leziunile substanței albe, un alt tip de leziune considerat subclinic, care sunt chiar mai frecvente decât cele anterioare . Aceste leziuni pot apărea de la vârsta de 30 de ani, deși prevalența lor crește odată cu vârsta și a fost observată la până la 96% dintre

persoanele peste 65 de ani, conform datelor din *Studiul Sănătății Cardiovasculare.* Aceste - leziuni ale substanței albe, numite și hiperintensități ale substanței albe sau leucoaraioză, sunt hiperintense la RMN PD/T2 sau *la recuperarea prin inversare a atenuării fluidelor (* FLAIR) și relativ hipointense la T1. În funcție de localizarea lor, leziunile periventriculare pot fi diferențiate de cele situate în substanța albă profundă. Contribuția relativă a leziunilor periventriculare ale substanței albe și a leziunilor profunde ale substanței albe la declinul cognitiv nu este încă clar stabilită.

Această patologie a vaselor mici apare și ca un marker al unui prognostic nefavorabil. O meta-analiză recentă privind valoarea prognostică a leziunilor substanței albe la RMN a concluzionat că aceste leziuni au fost asociate cu un risc mai mare de accident vascular cerebral, demență și deces, precum și cu un declin cognitiv mai rapid (Debette și Markus, 2010).

3.1.3. Criterii de diagnostic

De-a lungul anilor, conceptul de demență s-a schimbat substanțial. Într-adevăr, până în anii 1960, majoritatea pacienților cu demență erau diagnosticați cu hipoperfuzie cerebrală din cauza aterosclerozei. În deceniul următor, mai multe studii au arătat că accidentele vasculare cerebrale mari și mici (și nu hipoperfuzia cronică) erau cauza declinului cognitiv la pacienții cu boli cerebrovasculare . Aceste descoperiri au condus la conceptul de demență multi-infarct. În același timp, ca o consecință a progreselor științifice, sociale și politice, la sfârșitul anilor 1960 și pe parcursul anilor 1970, boala Alzheimer (BA) a fost diagnosticată din ce în ce mai mult, *până când* a ajuns să fie considerată cea mai frecventă cauză a demenței. Demența multi-infarct și BA au fost conceptualizate ca două entități distincte. În acest context , Hachinski și colegii săi au dezvoltat Scala Ischemică pentru a diferenția clinic demența multi-infarct de demența degenerativă. În deceniul următor, mai multe studii au descoperit că alte leziuni cerebrovasculare, pe lângă infarctele multiple, ar putea produce afectare cognitivă și demență, astfel încât a fost inventat termenul mai general de VD. Încă din anii 1980, mai multe grupuri au propus diferite criterii de diagnostic pentru VD (Merino și Hachinski, 2009).

Cele mai utilizate criterii de diagnostic până în prezent în cercetare au fost cele ale *Filialei de Neuroepidemiologie a Institutului Național de Tulburări Neurologice și Accident Vascular Cerebral - Asociația Internațională pentru Cercetarea și Învățarea în Neuroștiințe* (NINDS-AIREN) (Roman *și colab.,* 1993) și cele ale *Centrelor de Diagnostic și Tratament al Boalei Alzheimer din Statul California* (Chui *și colab.,* 1992). Mai recent, au fost propuse și criterii de cercetare pentru VD subcorticală (Erkinjuntti *și colab.,* 2000) (vezi Tabelul 3.1).

Manualul *de diagnostic și statistic al tulburărilor mintale* (DSM-IV-TR) și *Clasificarea Internațională a Bolilor* (ICD) oferă, de asemenea, criterii pentru tulburările de dezvoltare, dar acestea au fost utilizate în principal în scopuri administrative și de monitorizare . În unele cazuri, aceste criterii sunt imprecise (Gorekick *și colab.,* 2011).

Tabelul 3.1. Cele mai frecvent utilizate criterii de diagnostic pentru demența vasculară

Diagnostic	*Entitate sau grup*
Demență vasculară	de diagnostic și statistic al tulburărilor mintale (DSM)
Demență vasculară	Clasificarea Internațională a Bolilor (ICD)
Demență vasculară (criteriu de cercetare)	NINDS-AIREN (Roman *și colab.,* 1993
Demență vasculară ischemică (criteriu de cercetare)	de diagnostic și tratament pentru boala Alzheimer din statul California (Chui *și colab* ., 1992)
Demență vasculară subcorticală (criteriu de cercetare)	Erkinjuntti *și colab.* (2000)

Abrevieri: NINDS-AIREN, *Institutul Național de Tulburări Neurologice și Accident Vascular Cerebral - Asociația Internațională pentru Cercetare și Predare în Neuroștiințe.*

Criteriile de diagnostic utilizate au mai multe limitări. În primul rând , acestea identifică pacienții aflați în stadii avansate ale bolii, în faza de demență, și, paradoxal, deși exclud pacienții cu demențe neurodegenerative, acestea se bazează pe paradigma bolii Alzheimer, în care pierderea memoriei este considerată principala caracteristică clinică. Unele includ criterii neuroimagistice, dar din cauza relației temporale necesare cu accidentul vascular cerebral, acestea identifică predominant pacienții cu demență post-accident vascular cerebral (Merino și Hachinski, 2009). Mai mult, diferențele în definiția afectării cognitive, diversele cauze vasculare și modificările cerebrale asociate cu declinul cognitiv au dus la criterii de diagnostic neinterschimbabile care identifică diferiți pacienți. De exemplu, unii autori consideră că un accident vascular cerebral localizat strategic poate produce demență, alții necesită dovezi ale a două sau mai multe accidente vasculare cerebrale ischemice însoțite de afectare funcțională, în timp ce afectarea memoriei este considerată esențială conform altor criterii. În consecință, prevalența , caracteristicile clinice, evoluția și studiile neuroimagistice au fost inconsistente, ceea ce a limitat progresul în acest domeniu (O'Brien *și colab.,* 2003).

Prin urmare, este dificil să se tragă concluzii cu privire la frecvența și distribuția întârzierii în dezvoltare (DV). *Studiul canadian privind sănătatea și îmbătrânirea* a sugerat că, la persoanele de peste 65 de ani, DV a cauzat 19% din cazurile de demență. Alte studii epidemiologice sugerează că DV este a doua cauză principală de demență după boala Alzheimer (BA). Similar BA, DV crește odată cu vârsta, ceea ce o face o problemă semnificativă de sănătate.

În ultimii ani, accentul s-a pus pe detectarea persoanelor aflate în stadiile incipiente ale demenței vasculare (VD), când pot fi încă prevenite daune suplimentare sau evitat un declin cognitiv mai semnificativ. Hachinski și colegii săi au propus conceptul de afectare cognitivă vasculară, care, așa cum s-a menționat anterior, cuprinde un grup eterogen de afecțiuni și include afectarea cognitivă de orice severitate, cu sau fără demență, precum și patologia

vasculară și neurodegenerativă mixtă (Merino și Hachinski, 2009). Termenul de afectare cognitivă vasculară a fost foarte bine primit și este în prezent utilizat pe scară largă.

Recent, Asociația *Americană a Inimii,* în colaborare cu *Asociația Americană pentru Accident Vascular Cerebral* (Gorelick *și colab.,* 2011), a oferit o abordare practică pentru clasificarea deficienței cognitive vasculare (a se vedea tabelul 3.2). Autorii au recomandat, de asemenea, ca orice criterii de diagnostic asociate cu patologia vasculară să se bazeze pe doi factori: a) demonstrarea deficienței cognitive prin evaluare neuropsihologică și b) antecedente de accident vascular cerebral clinic sau prezența bolii vasculare demonstrate prin neuroimagistică care face legătura între deficiența cognitivă și boala vasculară.

Tabelul 3.2. Deficiență cognitivă vasculară

- Termenul de afectare cognitivă vasculară caracterizează orice deficit cognitiv, de la afectarea cognitivă ușoară până la demența de origine vasculară.
- Pacienții cu diagnostic activ de abuz sau dependență de droguri sau alcool trebuie excluși.
- De asemenea, nu poate fi utilizat la pacienții cu sindrom confuzional.
- Demenţă

  - Diagnosticul trebuie să se bazeze pe o pierdere a funcției cognitive în mai multe domenii cognitive care afectează activitățile vieții de zi cu zi.
  - Diagnosticul trebuie să se bazeze pe teste cognitive și trebuie evaluate minimum patru domenii: funcțiile executive/atenție, memorie, limbaj și funcțiile vizuospațiale .

- Insuficiență cognitivă ușoară

  - Aceasta include cele patru subtipuri propuse de afectare cognitivă ușoară: amnestică , amnestică cu domenii multiple, non-amnestică cu un singur domeniu și non-amnestică cu domenii multiple .
  - Clasificarea trebuie să se bazeze pe o evaluare cognitivă a cel puțin patru domenii: funcția executivă/atenția, memoria, limbajul și funcțiile vizuospațiale. Trebuie să existe declin și afectare cognitivă în cel puțin un domeniu.
  - Activitățile vieții de zi cu zi ar trebui să fie normale sau doar ușor modificate.

- Demență vasculară probabilă / Insuficiență cognitivă vasculară ușoară probabilă

  - Deficiențe cognitive și dovezi neuroimagistice ale bolilor cerebrovasculare

    - Relație temporală clară între evenimentul vascular și debutul deficitelor cognitive
    - Relație clară între severitatea și tiparul afectării cognitive și prezența patologiei cerebrovasculare difuze, subcorticale

  - tulburări neurodegenerative non - cerebrovasculare .

- Posibilă demență vasculară / Posibilă afectare cognitivă vasculară ușoară

  - Există dovezi privind afectarea cognitivă și neuroimagistica, dar:

    - Nu există o legătură clară între bolile vasculare și afectarea cognitivă.
    - Informațiile pentru diagnosticarea demenței vasculare sunt insuficiente .
    - Severitatea afaziei împiedică o evaluare cognitivă adecvată. Cu toate acestea, în cazurile în care există dovezi ale unei funcții cognitive normale înainte de accidentul vascular cerebral care a cauzat afazia, demența vasculară ar putea fi considerată un diagnostic probabil.
    - Există dovezi ale altor boli degenerative care pot afecta, de asemenea, funcția cognitivă.

- Insuficiență cognitivă vasculară ușoară instabilă

  - Subiecți diagnosticați cu posibilă afectare cognitivă vasculară ușoară, ale căror - simptome se inversează.

3.2. Neuropatologie și neuroimagistică

Așa cum am menționat anterior, afectarea cognitivă vasculară este o tulburare multifactorială legată de o mare varietate de leziuni și cauze; prin urmare, nu este de așteptat un singur profil patologic, ci mai degrabă unul eterogen. Definirea substraturilor patologice ale afectării cognitive vasculare este complicată și mai mult de coexistența altor patologii, cum ar fi boala Alzheimer.

Majoritatea studiilor patologice asupra creierului la adulții în vârstă au descoperit modificări vasculare semnificative, fie izolat, fie în asociere cu alte procese neurodegenerative, cum ar fi boala Alzheimer sau demența cu corpi Lewy (Deramecourt *et al.,* 2012). Așa cum era de așteptat, o prevalență mai mare a patologiei cerebrovasculare a fost constatată și la persoanele cu accident vascular cerebral, diabet zaharat, angină pectorală (cu demență comorbidă) și hipertensiune arterială.

În ciuda eforturilor considerabile, nu a fost încă definit un criteriu neuropatologic consensual pentru afectarea cognitivă vasculară . Diagnosticul postmortem al afectării cognitive vasculare se bazează în principal pe identificarea leziunilor cerebrovasculare semnificative în absența altor modificări care ar putea explica declinul cognitiv. În cazurile de demență mixtă, neuropatologii trebuie să identifice, de asemenea, pragul la care leziunile cerebrovasculare sunt considerate semnificative. Este important de evidențiat frecvența ridicată și heterogenitatea leziunilor vasculare cerebrale întâlnite la pacienții cu demență.

Următoarele secțiuni descriu principalele afecțiuni ale vaselor de sânge și relația acestora cu leziunile vasculare cel mai frecvent asociate cu demența vasculară. Cunoașterea diferitelor patologii și leziuni vasculare implicate ne va permite să înțelegem mecanismele care stau la baza afectării cognitive în patologia vasculară și clasificarea acesteia.

3.2.1. Patologia vaselor de sânge

Tulburările vasculare cel mai frecvent asociate cu valurile venoase sunt ateroscleroza arterelor cerebrale, boala vaselor mici și angiopatia amiloidă cerebrală . Aceste tulburări vasculare apar frecvent în creierul persoanelor în vârstă și devin mai prevalente și mai severe odată cu înaintarea în vârstă (Thal *și colab.,* 2012) (vezi Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Tulburări și leziuni vasculare cel mai frecvent asociate cu demența vasculară

- Ateroscleroză
- Boala vaselor mici
  - Arterioscleroză/ateroscleroză
  - Lipohialinoză
  - Arteriolosclerozăă
- Angiopatie amiloidă cerebrală

A) Ateroscleroză

Ateroscleroza este o afecțiune a arterelor medii și mari care provoacă întărirea progresivă a peretelui vasului. Leziunea patologică de bază este placa aterosclerotică. Aceasta se caracterizează prin proliferarea și depunerea de lipide și proteine în peretele vasului. Acest proces duce la calcificarea plăcilor aterosclerotice și la degenerarea și fibroza progresivă a peretelui vasului. Ruptura plăcii induce frecvent tromboză locală (formarea unui cheag de sânge care rămâne fixat în peretele vasului), care poate bloca fluxul sanguin și poate provoca infarcte mari. În plus, trombul se poate desprinde , provocând un embol (un cheag care poate călători prin vasele de sânge și se poate fixa într-un vas). Embolia trombului aterogen poate duce la o mare varietate de infarcte sau zone de necroză.

B) Boala vaselor mici

Patologia vaselor mici include arterioscleroza/ateroscleroza, lipohialinoza și arteriolioscleroza. a) Arterioscleroza/ateroscleroza în arterele mici (200–800 μm în diametru) este similară cu ateroscleroza vaselor mari, dar fără prezența calcificărilor. b) Lipohialinoza apare în arterele cu diametrul cuprins între 40 și 300 μm. Se caracterizează prin zone asimetrice de fibroză, hialinoză (acumulare de material hialin - o substanță omogenă, fără structură, sticloasă - în spațiile interstițiale dintre celule) și acumularea de lipide și proteine. c) Arteriolioscleroza constă în îngroșarea hialină concentrică a peretelui vasului cu stenoză în arteriolele cu diametrul cuprins între 40 și 150 μm (Thal *și colab.,* 2012).

Boala vaselor mici poate provoca infarcte lacunare, microinfarcte (mai mici decât infarctele lacunare), hemoragii și microhemoragii. Inițial afectează arterele ganglionilor bazali și apoi se răspândește la substanța albă periferică și arterele leptomeningeale, precum și la vasele substanței albe talamice și cerebeloase. În cele din urmă, și arterele trunchiului cerebral prezintă boală a vaselor mici. În schimb, vasele corticale nu sunt de obicei implicate.

Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt principalii factori asociați cu bolile vaselor mici. Alte cauze mai puțin frecvente includ vasculita sistemului nervos central , sindromul antifosfolipidic și bolile congenitale, cum ar fi arteriopatia cerebrală autosomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie (CADASIL) și sindromul Sneddon.

C) Angiopatie amiloidă cerebrală

Angiopatia amiloidă cerebrală este caracterizată prin acumularea de proteine amiloide P în pereții vaselor de sânge. Este o vasculopatie legată de vârstă, puternic asociată cu boala Alzheimer (BA), deoarece majoritatea pacienților cu BA prezintă un anumit grad de angiopatie amiloidă.

Angiopatia amiloidă cerebrală poate crește susceptibilitatea la ruptura vaselor și hemoragii, microhemoragii, ocluzie capilară și afectarea fluxului sanguin, precum și microinfarcte. În prima fază, aceasta implică frecvent arterele leptomeningeale și neocorticale, în vase și/sau capilare. În a doua fază, sunt afectate vasele regiunilor alocorticale (hipocampus, cortex entorinal, girus cingular și amigdală), hipotalamusul și cerebelul. În a treia și ultima fază, poate afecta vasele ganglionilor bazali, talamusului, trunchiului cerebral inferior și substanței albe (Thal *și colab.,* 2012). Prin urmare, localizarea lobară a microhemoragiilor cerebrale este de obicei asociată cu angiopatia amiloidă în boala Alzheimer (presupunând că malformațiile vasculare au fost excluse), în timp ce microhemoragiile din nucleii profunzi sau din trunchiul cerebral sunt considerate mai tipice etiologiei hipertensive.

3.2.2. Tipuri de leziuni vasculare

Cele trei tipuri principale de tulburări vasculare menționate mai sus pot provoca diferite tipuri de leziuni vasculare. Cele mai frecvente leziuni vasculare din creierul persoanelor în vârstă sunt accidentele vasculare cerebrale, leziunile substanței albe și hemoragiile (Thal *și colab.,* 2012) (vezi tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Leziunile vasculare cel mai frecvent asociate cu demența vasculară

- Accidente vasculare cerebrale
  - Infarcte în funcție de dimensiune: mari, lacunare și microinfarcte
  - Accidente vasculare cerebrale ischemice și hemoragice
- Leziuni ale substanței albe
- Hemoragii

A) Accidente vasculare cerebrale

Infarctele cerebrale sunt zone de necroză a parenchimului cerebral cauzate de fluxul sanguin cerebral insuficient. Prevalența lor crește odată cu vârsta, până la 90 de ani. Deși nu există un consens ferm, infarctele sunt clasificate în funcție de dimensiunea lor în mari (>0,5-1,5 cm^3 în volum sau 1 cm în diametru) și infarcte lacunare (0,5-1,5 cm^3 › infarcte (0,5–1 cm în volum sau 0,5–1 cm în diametru) și microinfarcte (<0,5 cm în diametru) (Thal *și colab.,* 2012). Infarctele mari pot fi cauzate de ocluzie trombotică sau embolică. Infarctele lacunare sunt cauzate atât de ocluzie în contextul bolilor vaselor mici (arterioscleroză/ateroscleroză, lipohialinoză și arteriolosclerozăă), cât și de evenimente embolitice. Infarctele lacunare sunt frecvent localizate în nucleul caudat, globus pallidus, talamus, capsula internă, corona radiata și substanța albă frontală. Microinfarctele substanței albe sunt de obicei asociate cu boli ale vaselor mici, iar microinfarctele corticale au fost asociate cu angiopatia amiloidă cerebrală, deși pot fi cauzate și de emboli trombotici. Hipoperfuzia a fost sugerată ca o altă posibilă cauză a microinfarctelor în teritoriile de frontieră. Adică, între două teritorii arteriale. Pe de altă parte, nu s-a demonstrat că tromboza asociată cu leziuni aterosclerotice provoacă infarcte lacunare sau microinfarcte.

Infarctele cerebrale pot fi clasificate și în ischemice și hemoragice. Infarctele ischemice sunt cauzate de ocluzia vaselor în absența fluxului colateral, remanent sau de reperfuzie. În schimb, infarctele hemoragice apar după reperfuzie într-o zonă infarctată ischemică, aflată în stare de necroză, sau atunci când fluxul remanent sau colateral provoacă hemoragie în zona afectată (Thal *și colab.,* 2012).

B) Leziuni ale substanței albe

Leziunile substanței albe reprezintă modificări non-necrotice ale substanței albe, caracterizate prin demielinizare, pierdere axonală, astrogliozăși activare microglială. Aceste modificări apar în substanța albă profundă și în fibrele U. Leziunile substanței albe sunt asociate cu patologia vaselor mici. Leziunile tipice ale substanței albe includ leziuni periventriculare și profunde extinse, afectând în special ramura anterioară a capsulei interne, corona radiata anterioară și centrul semioval anterior (Thal *și colab.,* 2012).

Prezența leziunilor substanței albe la RMN apare de obicei în contextul unor factori de risc recunoscuți, deși acestea au fost asociate și cu alți factori de risc, cum ar fi stresul oxidativ. Cu toate acestea, s-a indicat și faptul că leziunile substanței albe pot avea atât origini vasculare, cât și non-vasculare (O'Brien *și colab.,* 2003).

Au fost propuse mai multe etiologii pentru a explica demielinizarea progresivă care apare în deficiența cognitivă vasculară. Printre mecanismele posibile implicate se numără hipoperfuzia și inflamația. A fost postulată și alterarea barierei hematoencefalice cu scurgerea componentelor serice în substanța albă , dar substraturile sanguine care ar duce la afectare nu au fost încă identificate (Rosenberg, 2009).

C) Hemoragie cerebrală

Hemoragia cerebrală este caracterizată prin extravazarea sângelui în parenchim din cauza rupturii peretelui vasului. Hemoragiile mari pot deplasa țesutul cerebral și pot fi fatale atunci când zonele vitale sunt distruse sau când hemoragia este însoțită de edem, ceea ce duce ulterior la creșterea tensiunii arteriale și hernie transtentorială (vezi Figura 3.1). Cea mai frecventă cauză de hemoragie în boala vaselor mici este hipertensiunea arterială . Hemoragiile datorate angiopatiei amiloide cerebrale sunt a doua cea mai frecventă cauză de hemoragie cerebrală la vârstnici și prezintă un model lobar. Anevrismele și malformațiile vasculare sunt mai puțin frecvente în creierul adulților în vârstă. Microhemoragiile sunt extravazarea sângelui în spațiul perivascular sau Virchow-Robin care nu lezează alte țesuturi și au de obicei un diametru mai mic de 10 mm (Thal *și colab.,* 2012).

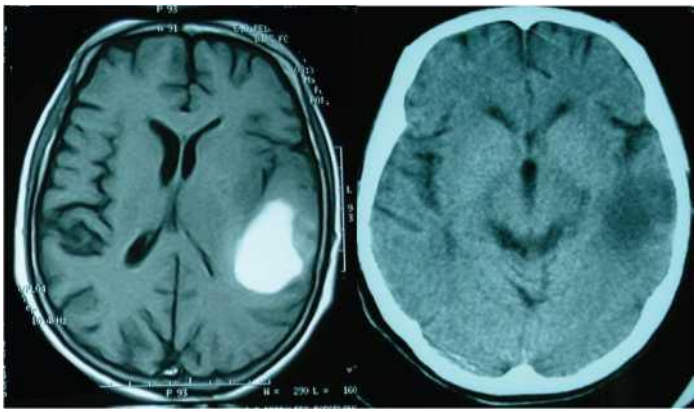

Figura 3.1. Pacient în vârstă de 51 de ani cu hemoragie cerebrală acută (imagistică prin rezonanță magnetică T1) și cronică (tomografie computerizată).

3.2.3. Tipuri de afectare cognitivă vasculară în funcție de patologia vasculară subiacentă

Relația dintre fiziopatologie și afectarea cognitivă este complexă. Factorii de risc vascular contribuie la modificări ale vaselor de sânge, care cauzează patologie structurală, dar pot produce și modificări hemodinamice. Deși patologia structurală este importantă pentru dezvoltarea afectării cognitive vasculare, există dovezi că modificările hemodinamice cerebrale, cum ar fi hipoperfuzia sau reactivitatea vasomotorie alterată, pot provoca, de asemenea, afectare cognitivă. Boala ocluzivă carotidiană, chiar și în absența infarctului, sau patologia cardiacă poate compromite hemodinamica globală, poate provoca hipoperfuzie cerebrală globală și poate afecta funcția cognitivă. Factorii de risc vascular, cum ar fi hipertensiunea arterială și diabetul, pot, de asemenea, modifica funcția hemodinamică a microvasculaturii cerebrale.

În funcție de patologia vasculară subiacentă, O'Brien *și colab.* (2003) au descris mai multe subtipuri clinic identificabile de afectare cognitivă vasculară (vezi Tabelul 3.5). Conform acestei clasificări, afectarea cognitivă vasculară ușoară include boala vasculară subcorticală ischemică fără demență. Autorii au identificat, de asemenea, subtipuri distincte de demență vasculară (VD) a căror bază neuropatologică include infarcte multiple (demență multi-infarct sau corticală), leziuni ischemice ale vaselor mici în venele subcorticale, inclusiv infarcte lacunare și leziuni ischemice ale substanței albe (demență vasculară subcorticală ischemică), infarcte strategice izolate (demență de infarct strategic), hipoperfuzie (demență hipoperfuzională), hemoragie (demență hemoragică) și arteriopatii specifice (demență cauzată de arteriopatii specifice), cum ar fi CADASIL. De asemenea, au diferențiat demența post-accident vascular cerebral, care se dezvoltă la o treime dintre pacienți în decurs de un an de la un accident vascular cerebral. Demența post-accident vascular cerebral, cu patologia sa eterogenă , potrivit autorilor, poate rezulta din diverse cauze vasculare și modificări cerebrale,

precum și din patologie degenerativă. În cele din urmă, acestea descriu și boala Alzheimer mixtă și demența vasculară, care au mecanisme patogene comune , deși natura acestor interrelații și contribuția relativă a patologiei vasculare și degenerative în astfel de cazuri mixte necesită studii suplimentare.

Tabelul 3.5. Clasificarea deficienței cognitive vasculare

- Demență vasculară
- Demență cu infarct multiplu (demență corticală vasculară)
  - demență vasculară subcorticală ischemică
  - Demență cauzată de accident vascular cerebral strategic
  - Demență cauzată de hipoperfuzie
  - Demență hemoragică
    - Demență cauzată de arteriopatii specifice
- Demență post-accident vascular cerebral
- Demență mixtă (boala Alzheimer și demență vasculară)

Dimensiunea vaselor de sânge și originea ocluziei vasculare sunt considerate factori critici în definirea subtipurilor de demență vasculară (VD). Demența cu infarct multiplu este cauzată de patologia vaselor mari, în timp ce VD ischemică subcorticală, cel mai frecvent tip, este cauzată de modificări ale vaselor mici. Alți factori care pot defini subtipul și gradul de alterare patologică și, prin urmare, efectele patologiei vasculare asupra deficiențelor cognitive includ numărul, dimensiunea, localizarea anatomică și lateralitatea leziunii, precum și vârsta pacientului (Kalaria *et al.,* 2004) (vezi Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Variabile cheie pentru definirea patologiei demenței vasculare

- Accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic
- Prezența lacunelor și a infarctelor: *état lacunaire* (substanța cenușie) și *état crible* (substanța albă)
- Localizarea infarctelor: cortex, substanță albă, ganglioni bazali, trunchi cerebral (pont), cerebel
- Circulația implicată: teritorii arteriale: anterioare, medii sau posterioare
- Lateralitate: dreaptă sau stângă anterioară și posterioară
- Mărimea și numărul infarctelor. Dimensiuni: 0-4 (infarcte mici sau microinfarcte), 5-15, 16-30, 31-50 și mai mult de 50 mm
- Prezența și localizarea patologiei vaselor mici: lipohialinoză, necroză fibroidă, angiopatie amiloidă cerebrală

- Leziuni ale substanței albe: rarefacție sau infarct incomplet
- Gradul de gliază: ușor, moderat și sever
- Prezența patologiei bolii Alzheimer (inclusiv încurcături neurofibrilare și plăci neuritice)
- Prezența sclerozei hipocampice

3.2.4. Coexistența factorilor vasculari și neurodegenerativi în patogeneza demenței. Boala Alzheimer mixtă și demența vasculară

La adulții în vârstă, bolile vasculare și boala Alzheimer (BA) coexistă frecvent. Cazurile de patologie mixtă pot reprezenta până la jumătate din toate cazurile de demență. Infarctele și leziunile substanței albe au fost găsite în 60%, respectiv 90% din creierul pacienților cu BA, precum și plăci amiloide și încurcături neurofibrilare la mai mult de o treime dintre pacienții diagnosticați cu demență vasculară. Ambele patologii au factori de risc vascular comuni, cum ar fi vârsta, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, accidentul vascular cerebral anterior, inflamația, boala aterosclerotică și fibrilația atrială. Studiile clinicopatologice sugerează că leziunile vasculare exacerbează efectele negative ale patologiei BA, scăzând - pragul pentru demență și accelerând declinul cognitiv. În *Studiul Călugărițelor* - un studiu longitudinal efectuat pe 102 călugărițe cu vârste cuprinse între 76 și 100 de ani - cercetătorii au descoperit că era necesară o mai mică patologie a bolii Alzheimer (BA) pentru exprimarea clinică a demenței dacă infarctele erau prezente și la autopsie. Dintre cele 61 de călugărițe care au îndeplinit criteriile patologice pentru boala Alzheimer, doar 44% au îndeplinit criteriile pentru demență în timpul vieții. Cu toate acestea, dacă au avut și infarcte subcorticale, 88% au dezvoltat demență. Astfel, prezența accidentului vascular cerebral al vaselor mici a crescut riscul de demență de 20 de ori. Prin urmare, factorul de diferențiere pentru prezența demenței a fost apariția infarctelor lacunare mici care au fost clinic silențioase.

Aceste rezultate au fost replicate în alte studii patologice, cum ar fi Studiul *Britanic de Autopsie a Populației,* care a arătat că patologia mixtă a bolii Alzheimer (BA) și a degenerescenței vasculare (VD) poate fi cea mai frecventă cauză subiacentă a demenței. Neuropatologiile mixte includ degenerarea vasculară, afectarea vaselor mici, hemoragia și infarctele embolice, care, fiind foarte prevalente la îmbătrânire, fac ca BA „pură" să fie destul de rară la persoanele cu vârsta cuprinsă între 80 și 90 de ani. Unii cercetători sugerează chiar că BA cu debut tardiv sporadic ar putea fi mai bine conceptualizată ca o vasculopatie.

Patologia vasculară și factorii de risc joacă un rol nu numai în expresia clinică, ci și în dezvoltarea bolii Alzheimer . De exemplu, factorii de risc vascular și boala Alzheimer modifică structura și funcția vaselor cerebrale și a celulelor asociate (denumite colectiv unitate neurovasculară) prin stres oxidativ și inflamație. Deteriorarea unității cerebrovasculare perturbă reglarea fluxului sanguin cerebral, epuizează rezervele vasculare, perturbă bariera hematoencefalică și reduce potențialul de recuperare al creierului - efecte care amplifică

disfuncția cerebrală și leziunile cauzate de ischemie și neurodegenerare coexistentă. Ischemia promovează, de asemenea, acumularea de amiloid peptidă (AP) prin reducerea clearance-ului vascular al acestei peptide și creșterea producției acesteia. Această creștere a AP în creier favorizează formarea plăcilor amiloide și a angiopatiei amiloide cerebrale (Iadecola, 2010). Pe de altă parte, disfuncția cerebrovasculară indusă de AP ar putea amenința perfuzia cerebrală, crescând predispoziția la leziuni ischemice. Mai mult, AS, la rândul său, prin depunerea de acid acetilsalicilic (PA) în capilare și arteriole, poate provoca nu numai patologie vasculară ocluzivă, ci și micro- și macrohemoragii și, ca parte a acestui cerc vicios , leziunile ischemice și hemoragice pot exacerba dezvoltarea și expresia clinică a AS.

Prin urmare, se consideră că insuficiența vasculară promovează modificări neurodegenerative și invers. Leziunile vasculare afectează funcția cognitivă fie direct, prin deteriorarea căilor neuronale implicate în funcțiile cognitive, fie prin agravarea impactului patologiei bolii Alzheimer. Având în vedere că factorii de risc vascular modificabili pot fi controlați, abordările pentru tratarea demenței ar trebui să se bazeze și pe strategii de păstrare a sănătății cerebrovasculare. Chiar și anumite modificări ale stilului de viață și controlul factorilor de risc pot fi pași inițiali valoroși pentru atenuarea etapelor incipiente ale declinului cognitiv asociat atât cu boala Alzheimer, cât și cu afectarea cognitivă vasculară (Iadecola, 2010).

În plus, este important de luat în considerare faptul că demența mixtă nu ar trebui conceptualizată ca o entitate care trebuie să îndeplinească simultan criteriile atât pentru boala Alzheimer (BA), cât și pentru demența vasculară (VD). Este posibil ca modificările caracteristice BA, chiar dacă nu sunt suficiente pentru a îndeplini criteriile histologice pentru BA, să se poată combina cu modificări vasculare pentru a produce afectare cognitivă semnificativă clinic și, invers , un accident vascular cerebral este mai probabil să provoace demență la persoanele cu modificări subclinice ale BA.

3.2.5. Factorii de risc vascular

Factorii de risc vascular sunt cei asociați cu o probabilitate mai mare de a dezvolta boli cardiovasculare. Îmbătrânirea duce la o creștere a acestor factori. Genele și stilul de viață pot contribui, de asemenea, la dezvoltarea lor. Factorii de risc vascular cresc formarea plăcii aterosclerotice în intima arterelor, ceea ce poate duce la ischemie cronică sau acută din cauza îngustării sau stenozei lumenului vasului. Excepție face fibrilația atrială, un factor de risc vascular care provoacă ischemie prin embolii cardiace. Factorii de risc vascular pot fi clasificați ca nemodificabili și modificabili. Factorii de risc nemodificabili includ vârsta, sexul și etnia; în timp ce factorii de risc modificabili includ hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, tulburările metabolismului lipidic , fumatul și fibrilația atrială (Sahathevan *et al.,* 2012) (vezi Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Factori de risc vascular

Nu se poate modifica	*Modificabil*
• Vârstă • Sex • Etnie	• Tensiune arterială crescută • Diabetul zaharat • Tulburări ale metabolismului lipidic • Obiceiul de a fuma • Fibrilația atrială

Bolile cardiovasculare și factorii lor de risc sunt considerați predictori ai accidentului vascular cerebral și ai demenței vasculare, iar mai recent, relația lor cu boala Alzheimer a fost, de asemenea, recunoscută. Deoarece mulți factori de risc vascular sunt modificabili, interesul pentru studiul lor și relația lor cu declinul cognitiv, demența și neuroimagistica a crescut - considerabil în ultimele decenii . Mai multe studii populaționale efectuate în ultimii ani au documentat relația dintre factorii de risc vascular și afectarea cognitivă înainte de accident vascular cerebral sau demență. Factorii de risc vascular au un impact negativ asupra creierului și a funcției cognitive înainte ca patologia vasculară să devină evidentă clinic. Studiile recente de neuroimagistică concluzionează că magnitudinea afectării cognitive la pacienții cu factori de risc vascular este asociată cu modificări neuropatologice legate de afectarea vasculară. De exemplu, rezultatele recente ale *Studiului Framingham Heart,* pe un eșantion de 1.352 de participanți fără demență, au constatat că hipertensiunea arterială , diabetul, fumatul și obezitatea au fost asociate cu o progresie crescută a leziunilor cerebrovasculare, atrofie globală și hipocampică și un declin al funcțiilor executive un deceniu mai târziu. Colectiv, aceste rezultate sugerează că factorii de risc vascular pot fi asociați cu modificări cognitive și neuropatologice în absența accidentului vascular cerebral sau a demenței.

A) Tensiune arterială crescută

Tensiunea arterială crescută este cel mai frecvent factor de risc vascular modificabil . De asemenea, este considerată un factor de risc pentru dezvoltarea demenței. Studii transversale și longitudinale excelente au explorat relația dintre demență, boala Alzheimer, afectarea cognitivă vasculară și hipertensiunea arterială , cum ar fi *Studiul Honolulu-Asia Aging* , *Studiul Rotterdam* și *Studiul Göteborg* . Aceste studii au descoperit că hipertensiunea arterială netratată este asociată cu demența. Cu toate acestea, la persoanele cu vârsta peste 85 de ani, s-a constatat o relație inversă între tensiunea arterială și incidența demenței. De fapt, tensiunea arterială scăzută pare să fie asociată cu demența la aceste vârste (Sahathevan *et al.,* 2012). Rămâne de stabilit dacă hipotensiunea arterială provoacă demența sau dacă demența provoacă hipoperfuzie.

Pe de altă parte, există și dovezi care asociază hipertensiunea arterială cu anomalii neuroimagistice și modificări histopatologice asociate cu demența.

Reducerea incidenței demenței datorată tratamentului tensiunii arteriale a fost analizată și în studii populaționale și chiar în studii clinice randomizate, dar este controversată. Deși unele studii au constatat că incidența demenței a fost redusă la pacienții tratați, alte studii au obținut rezultate negative, iar într-o meta-analiză recentă, reducerea hipertensiunii arteriale nu a demonstrat niciun beneficiu în scăderea riscului de demență (Sahathevan *et al.,* 2012).

B) Diabetul zaharat

Diabetul zaharat este cea mai frecventă tulburare metabolică. Riscul de a dezvolta demență zaharată este legat de predispoziția genetică, obezitate și factorii de mediu și crește odată cu vârsta.

Diabetul poate afecta funcția cognitivă independent de rolul său de factor de risc vascular. Cauzele potențiale au fost sugerate ca fiind stresul metabolic cauzat de hiperglicemie și hipoglicemie și efectul hiperinsulinemiei (Sahathevan *et al.,* 2012).

Datele din *Studiul Rotterdam* și din *Studiul Honolulu-Asia privind îmbătrânirea* sugerează că diabetul zaharat crește riscul de boală Alzheimer, deficiențe cognitive vasculare și demență mixtă. Cu toate acestea, alte studii nu au găsit nicio asociere între boala Alzheimer și diabetul zaharat și, de asemenea, nu se pare că există dovezi că controlul glicemic joacă un rol semnificativ în prevenirea demenței (Sahathevan *și colab.,* 2012).

Există, de asemenea, dovezi histopatologice care leagă diabetul zaharat de demența. Conform rezultatelor *Studiului Honolulu-Asia privind îmbătrânirea, pacienții diabetici prezintă mai multă angiopatie amiloidă cerebrală, plăci neuritice și încurcături neurofibrilare, precum și o atrofie hipocampică mai mare. În cohorta Studiului privind riscul de ateroscleroză în comunități,* care a inclus peste 1.812 subiecți, s-a constatat că diabetul zaharat este asociat cu o dimensiune ventriculară crescută.

C) Tulburare a metabolismului lipidic

Tulburările metabolismului lipidic sunt diverse și pot fi clasificate în funcție de fenotipul clinic, tipul de lipidă sau lipoproteină crescută și modelele de moștenire. Rolul lipidelor în riscul crescut de demență este controversat. Nivelurile crescute de colesterol sunt un factor de risc cunoscut pentru formarea plăcii aterosclerotice; cu toate acestea, mecanismul prin care aceste niveluri crescute de colesterol pot duce la demență este neclar (Sahathevan *et al.,* 2012).

Conform unor studii longitudinale pe termen lung, nivelurile excesive de colesterol la persoanele de vârstă mijlocie sunt asociate cu un risc crescut de boală Alzheimer (BA) și declin cognitiv vascular. Scăderea nivelului de colesterol în BA este o constatare cunoscută, dar nu

este clar dacă aceasta face parte din procesul bolii sau reflectă o stare nutrițională mai precară a pacienților. Alte studii nu au găsit nicio asociere între colesterolul crescut și riscul de a dezvolta BA (Sahathevan *și colab.,* 2012).

D) Obiceiul de a fuma

În anii 1990, a fost sugerată o relație inversă între fumat și boala Alzheimer (BA). Ulterior, s-a argumentat că influența negativă a fumatului ca factor de risc vascular și impactul său asupra accidentului vascular cerebral și a deficienței cognitive vasculare au depășit presupusul factor protector împotriva BA. De atunci, mai multe studii au arătat că fumatul crește riscul atât de BA, cât și de deficiență cognitivă vasculară. Nu există studii pe termen lung privind efectele renunțării la fumat asupra cogniției (Sahathevan *et al.,* 2012).

E) Fibrilația atrială

Fibrilația atrială este o aritmie frecventă asociată cu degenerarea ischemică sau senilă a conducerii cardiace și cu hipertensiune arterială. Fibrilația atrială cronică a fost asociată cu o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral, insuficienței cardiace și creșterii mortalității și morbidității, independent de aceste afecțiuni (Sahathevan *et al.,* 2012).

În *studiul de la Rotterdam,* fibrilația atrială nu a fost doar mai frecventă la pacienții cu deficiențe cognitive, ci a acționat și ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea bolii Alzheimer și a declinului cognitiv vascular. Există, de asemenea, dovezi ale unei atrofii hipocampice mai mari la pacienții cu fibrilație atrială fără accident vascular cerebral, ceea ce este în concordanță cu performanțele lor de memorie mai slabe.

Mecanismul prin care fibrilația atrială crește riscul de afectare cognitivă este neclar. Hipoperfuzia, infarctele clinic silențioase și accidentul vascular cerebral cauzat de microembolii au fost propuși ca factori care contribuie la aceasta. În prezent, nu există nici dovezi clare că tratarea fibrilației atriale reduce riscul de afectare cognitivă (Sahathevan *et al.,* 2012).

3.2.6. Neuroimagistica în deficiența cognitivă vasculară

Manifestările cerebrovasculare observabile în neuroimagistică sunt numeroase , în concordanță cu heterogenitatea neuropatologiei care stă la baza afectării cognitive vasculare. Caracteristicile tipice ale RMN-ului includ infarcte ale vaselor mari (infarcte teritoriale și de zonă limită) și expresii ale bolilor vaselor mici, cum ar fi leziuni ale substanței albe, lacune sau microinfarcte.

În ceea ce privește diagnosticul, neuroimagistica, în special RMN-ul, joacă un rol important, deoarece este necesară pentru a demonstra prezența bolilor cerebrovasculare.

Absența leziunilor vasculare la RMN sau tomografia computerizată (CT) oferă dovezi puternice împotriva diagnosticului de demență vasculară (VD). Criteriile de diagnostic, cum ar fi cele ale NINDS-AIREN (Roman *și colab.,* 1993), definesc criterii radiologice pe lângă criteriile clinice. Cu toate acestea, așa cum au sugerat Hachinski *și colab.* (2006) în consensul internațional sponsorizat de *Institutul Național de Tulburări Neurologice și Accident Vascular Cerebral* și *Rețeaua Canadiană de Accident Vascular Cerebral,* rolul neuroimagisticii în afectarea cognitivă vasculară constă mai mult în descrierea creierului decât în diagnosticare. Această concentrare pe descriere provine în primul rând din faptul că patologiile vasculare și degenerative coexistă frecvent și nu există caracteristici radiologice patognomonice ale afectării cognitive vasculare. Toate acestea fără a uita interacțiunea complexă dintre patologiile vasculare și boala Alzheimer în progresia demenței. În acest sens, deși degenerarea substanței albe și microhemoragiile la RMN sunt frecvent considerate specifice patologiei vasculare, ele pot indica și patologie neurodegenerativă, în timp ce pierderea de volum a hipocampului, adesea considerată un biomarker specific al bolii Alzheimer, poate reflecta patologia vasculară.

Contribuția neuroimagisticii la declinul cognitiv vascular este deosebit de crucială în raport cu bolile vaselor mici. Această boală poate trece nedetectată la pacienții asimptomatici și poate fi identificată *in vivo* doar indirect prin CT sau, în special, prin RMN. Boala vaselor mici a devenit un concept cheie în neuroimagistică. În plus, corelația dintre neuroimagistică și manifestările clinice ale bolii permite o înțelegere mai profundă și monitorizarea noilor strategii terapeutice pentru prevenirea sau întârzierea declinului cognitiv.

Studiile neuroimagistice au arătat că leziunile cerebrale asociate cu bolile cerebrovasculare sunt frecvente și probabil încep la vârsta mijlocie. Simptomele leziunilor cerebrale vasculare sunt adesea subtile, dar pot contribui la declinul cognitiv asociat în mod tradițional cu îmbătrânirea. În plus, afectarea cerebrovasculară reprezintă un factor de risc semnificativ pentru declinul cognitiv, demență și mortalitate.

Studiile recente au întărit ideea că manifestările neuroimagistice ale bolilor vaselor mici fac parte dintr-un proces care există și la nivel microscopic. Studiile *de imagistică cu tensor de difuzie* (DTI) ale substanței albe aparent normale au arătat modificări microstructurale în afara leziunilor substanței albe, care au fost mai strâns legate de declinul cognitiv decât de încărcătura lezională în sine sau de atrofia cerebrală. S-a sugerat că leziunile tradiționale ale substanței albe sunt expresia extremă a unor leziuni mai generalizate ale substanței albe cerebrale. Aceste noi descoperiri pot fi relevante pentru monitorizarea țesutului cerebral la risc, care poate răspunde la măsuri preventive împotriva factorilor de risc vascular.

3.3. Neuropsihologie

3.3.1. Deficiență cognitivă în declinul cognitiv vascular

Studiile neuropsihologice efectuate la persoane cu boli vasculare au identificat deficite atenționale/executive și încetinire motorie, cu păstrarea relativă a memoriei limbajului și a recunoașterii. Cu toate acestea, nu toate studiile sunt de acord asupra importanței fiecărui

domeniu cognitiv și nici asupra faptului dacă un deficit izolat specific sau un model de deficite indică cu exactitate o cauză vasculară. Acest lucru este de așteptat, având în vedere multitudinea etiologiilor vasculare și faptul că modelul și amploarea deficitelor cognitive reflectă nu numai tipul bolii, ci și severitatea acesteia . De exemplu, afectarea cognitivă în urma unui accident vascular cerebral depinde probabil nu numai de timpul scurs de la accidentul vascular cerebral și de localizarea sa anatomică, ci și de lateralitatea, severitatea și extinderea leziunii. În plus, afectarea cognitivă vasculară poate include sau nu deficite focale care ar afecta funcții specializate, cum ar fi limbajul (afazia), mișcările intenționate (apraxia) sau recunoașterea (agnozia), printre altele, care pot apărea ca o consecință a unui accident vascular cerebral (Stephan *et al.,* 2009).

Există o dezbatere considerabilă cu privire la specificitatea profilului cognitiv asociat cu afectarea vasculară. Unii autori susțin că există o suprapunere semnificativă între profilurile bolilor vasculare și cele ale demențelor corticale, cum ar fi boala Alzheimer (BA). Alții sugerează că profilul cognitiv în boala vasculară poate fi diferențiat de BA în principal printr-o afectare a memoriei mai puțin severă și o afectare mai pronunțată a funcțiilor executive. Studiile care au inclus pacienți cu afectare cognitivă vasculară care au îndeplinit criteriile de demență au descoperit afectare în majoritatea domeniilor cognitive , cu mai multe asemănări decât diferențe în comparație cu BA. Aceste studii au inclus probabil un număr mare de pacienți cu etiologii mixte. La pacienții cu afectare cognitivă mai puțin severă, a fost detectat un profil caracterizat prin viteza de procesare a informațiilor afectată și deficite în funcțiile executive și atenție . S-a sugerat că acesta este sindromul cognitiv asociat cu boala vaselor mici și că ar putea fi util în contextul clinic. Dacă un pacient prezintă factori de risc vascular, rezultatele neuroimagistice și constatările clinice compatibile cu boala vasculară subcorticală; și are, de asemenea, un profil cognitiv cu memorie a limbajului și recunoașterii relativ prezervată, dar cu afectare semnificativă a vitezei psihomotorii și a funcțiilor executive , diagnosticul lor va fi probabil afectare cognitivă vasculară, mai degrabă decât Alzheimer (Selnes și Vinters, 2006).

Deși procesul bolii Alzheimer (BA) începe cu mulți ani, chiar decenii, înainte de apariția simptomelor clinice, evoluția în timp a declinului cognitiv vascular a fost mai puțin studiată. După cum s-a menționat anterior , se știe că factorii de risc vascular afectează creierul , chiar și în absența simptomelor clinice. Impactul factorilor de risc vascular poate fi prelungit și poate avea implicații semnificative asupra sănătății publice. S-a sugerat că modificarea factorilor de risc vascular ar putea ajuta la prevenirea declinului cognitiv și a demenței. Prin urmare, se recomandă monitorizarea regulată a persoanelor cu risc crescut pentru a detecta demența din timp și a permite cea mai adecvată intervenție preventivă. Tratamentele comportamentale includ promovarea și creșterea activităților cognitive și sociale, exercițiile fizice și o dietă sănătoasă, inclusiv reducerea consumului de alcool și renunțarea la fumat.

Așa cum s-a menționat anterior, afectarea cognitivă vasculară poate fi cauzată de o mare varietate de patologii vasculare, evidente clinic sau silențioase , acute sau insidioase, care implică vase mari sau mici, leziuni structurale vizibile și/sau microscopice și care se prezintă

în forme relativ izolate sau concomitente. Heterogenitatea bolilor cerebrovasculare face dificilă înțelegerea substraturilor și mecanismelor afectării cognitive vasculare. Disfuncția cognitivă poate varia de la deficite focale, o consecință directă a leziunii, până la afectare generalizată , probabil mai strâns legată de boala cerebrovasculară subclinică. Demența cauzată de accidente vasculare cerebrale corticale multiple urmează un curs progresiv, treptat. În schimb, sindromul demenței cu infarct strategic va prezenta un model foarte diferit. În prezent, se recunoaște că demența vasculară poate fi cauzată și de anomalii ale vaselor mici, ducând la infarcte lacunare și leziuni ale substanței albe în zonele subcorticale . Acest tip de demență vasculară se va prezenta cu un tablou clinic similar cu demența subcorticală. Prin urmare, profilul neuropsihologic al demenței vasculare este eterogen. Din acest motiv, caracteristicile neuropsihologice ale principalelor tipuri de demență vasculară descrise sunt prezentate mai jos.

A) Demență vasculară post-accident vascular cerebral și multi-infarct

Prognosticul pentru recuperarea după deficitele cognitive, cum ar fi afazia, după un prim accident vascular cerebral este în general favorabil. Cu toate acestea, unii pacienți nu prezintă recuperarea așteptată și dezvoltă un declin cognitiv persistent și progresiv . O treime dintre acești pacienți îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru boala Alzheimer (BA) și prezintă afectare cognitivă chiar înainte de accidentul vascular cerebral (Selnes și Vinters, 2006). Cu toate acestea, spre deosebire de BA, patologia cerebrovasculară nu este neapărat progresivă în toate cazurile; poate produce o afectare mai statică și limitată. Un exemplu evident este efectul unui infarct cortical, care constă în modificări funcționale circumscrise corespunzătoare localizării infarctului (vezi Figura 3.2).

Figura 3.2. Tomografie computerizată a unui pacient în vârstă de 77 de ani cu infarct bioccipital și agnosie vizuală, afazie optică ușoară și deficite de memorie verbală.

Tabelul 3.8 descrie principalele modificări neuropsihologice asociate cu leziunile diferitelor teritorii vasculare.

Mai multe studii au evaluat efectul accidentului vascular cerebral asupra demenței. Într-o meta-analiză recentă, autorii au remarcat că diferențele în ceea ce privește consecințele cognitive ale accidentului vascular cerebral s-au datorat în principal eterogenității designului studiilor analizate. Studiile efectuate în spitale au constatat rate mai mari de demență decât studiile efectuate în comunitate, probabil datorită includerii pacienților cu accident vascular cerebral anterior sau cu afectare cognitivă preexistentă. Rezultatele meta-analizei au indicat că unul din zece pacienți a avut demență după un accident vascular cerebral. De asemenea, au descoperit că, după un accident vascular cerebral recurent, unul din trei pacienți suferă de demență. Asocierea puternică dintre demența post-accident vascular cerebral și prezența accidentelor vasculare cerebrale multiple, precum și valoarea prognostică a caracteristicilor accidentului vascular cerebral, subliniază rolul accidentului vascular cerebral în sine ca o cauză centrală a demenței. Factorii de risc vascular subiacenți analizați au contribuit mai mult la riscul de accident vascular cerebral și recurență decât la dezvoltarea demenței. Autorii indică, de asemenea, un efect probabil al îngrijirii medicale acute optime și al prevenției secundare în reducerea demenței (Pendlebury și Rothwell, 2009). O altă analiză recentă a constatat că riscul de demență s-a dublat după un accident vascular cerebral la persoanele cu vârsta peste 65 de ani și că funcția cognitivă pre-accident vascular cerebral a fost un factor determinant în dezvoltarea demenței (Savva *și colab.,* 2010). Autorii ambelor analize sunt de acord asupra importanței accidentului vascular cerebral actual în dezvoltarea demenței vasculare. De asemenea, aceștia sunt de acord că afectarea cognitivă apare de obicei rapid după un accident vascular cerebral (Sahathevan *și colab.,* 2012).

Tabelul 3.8. Alterări neuropsihologice
în funcție de teritoriul vascular afectat

	Artera cerebrală anterioară	
Stânga	*Bilateral sau fără*	*Corect*
Afazia motorie transcorticală	Sindroame de deconectare caloasă Schimbări de personalitate și comportament	Aprosodie
	Artera cerebrală medie	
Stânga	*Bilateral sau fără*	*Corect*

Afazia Broca Afazia Wernicke Afazie de conducere Afazie globală Apraxie Alexie pură și acalculie	Afectarea funcțiilor executive Sindromul Balint (bilateral) Agnozie auditivă (bilaterală)	Hemineglicție Tulburări de atenție Tulburări vizuospațiale Tulburări vizual-perceptive Tulburări visuoconstructive Amusia
Artera cerebrală posterioară		
Stânga	*Bilateral sau fără*	*Corect*
Tulburări de memorie verbală Alexia fără agrafie Agnozie cromatică	Agnozie vizuală pentru obiecte Prosopagnozie (bilaterală)	Deficiență de memorie vizuală

Cel mai important predictor demografic al demenței după accident vascular cerebral este vârsta, în timp ce asocierea cu factorii de risc vascular este mai puțin robustă. Cantitatea leziunilor preexistente ale substanței albe, volumul infarctului, localizarea leziunii și atrofia temporală globală și medială au fost identificate ca unii dintre factorii imagistici relevanți ai demenței post-accident vascular cerebral . Hipoperfuzia corticală și severitatea afectării cognitive după accident vascular cerebral pot juca, de asemenea, un rol prognostic relevant (Selnes și Vinters, 2006).

Localizarea leziunilor vasculare este probabil mai importantă decât volumul de țesut distrus. Mai multe zone ale creierului au fost implicate în afectarea cognitivă vasculară, inclusiv girusul angular dominant, teritoriile arterei cerebrale anterioare bilaterale sau stângi și ale arterei cerebrale posterioare, nucleul caudat dominant, capsula internă anterioară care întrerupe căile corticotalamice și talamocorticale, hipocampul, amigdala, girusul cingular anterior și prozencefalul bazal anterior.

Demența vasculară cu infarct multiplu este considerată în prezent rară, așa cum arată studiile patologice efectuate pe pacienți cu demență (O'Brien *și colab.,* 2003). Atunci când apare, deficitele depind de numărul, dimensiunea și localizarea infarctelor. Se caracterizează în principal printr-un declin treptat și o afectare a funcțiilor executive.

Cercetătorii de la *Studiul Accidentului Vascular Cerebral din Sydney,* care au avut ca scop determinarea profilului cognitiv al demenței vasculare (VD) după accidentul vascular cerebral ischemic, au studiat un grup de 170 de pacienți între 3 și 6 luni după accidentul vascular cerebral. Principala constatare a fost disfuncția fronto-executivă și încetinirea psihomotorie atât la pacienții cu VD, cât și la cei cu insuficiență cognitivă vasculară ușoară. Natura deficitelor în ambele grupuri a fost aceeași, diferind doar ca severitate. Disfuncția fronto-executivă a implicat memoria de lucru, abstractizarea , raționamentul, flexibilitatea mentală și fluența. Funcțiile parietale au fost, de asemenea, afectate, în timp ce memoria verbală a fost funcția cea mai puțin

afectată . Deficitele găsite s-au corelat cu extinderea patologiei substanței albe, în special cu leziunile profunde ale substanței albe, dar nu cu volumul sau numărul de infarcte. Aceste rezultate sugerează că principalele disfuncții cognitive la pacienții cu accident vascular cerebral sunt legate de deconectarea dintre cortexul lobului frontal și alte regiuni, cum ar fi striatumul, talamusul și, eventual, lobii temporali mediali. Deși infarctele corticale mari produc cu siguranță un efect cognitiv, acest efect pare să fie suprapus unei patologii subcorticale subiacente. Infarctele mai mari ar duce la decompensarea funcțională a unui creier deja vulnerabil. Prin urmare, demența vasculară (VD) este considerată a fi mai mult decât simpla agregare a regiunilor cerebrale infarctate, iar implicarea unor regiuni cerebrale specifice este necesară pentru ca sindromul demenței să se manifeste. Este probabil să existe regiuni cerebrale specifice care sunt centrale în demența cauzată de factori vasculari și alte zone cerebrale care, atunci când sunt afectate, se pot suprapune cu această disfuncție centrală. Zonele centrale propuse includ zonele limbice și paralimbice, diencefalul, creierul bazal anterior, striatumul, lobii frontali și substanța albă înconjurătoare care oferă conexiuni eferente și aferente către aceste zone.

B) Demență vasculară subcorticală

Mecanismul vascular principal în boala vasculară subcorticală ischemică este patologia vaselor mici, care poate fi legată de infarctele lacunare și leziunile substanței albe. Importanța leziunilor cerebrovasculare mici în boala vasculară a fost confirmată în studii neuropatologice care au constatat că lacunele și infarctele diseminate multiple sunt cele mai frecvente caracteristici, în timp ce infarctele multiple mari sunt mai puțin frecvente. Leziunile ischemice în boala vasculară subcorticală ischemică afectează în special circuitele prefrontale subcorticale, ceea ce explică caracteristicile clinice cognitive, comportamentale și neurologice semnificative ale acestei entități (O'Brien *et al.,* 2003).

Numeroase studii au arătat o asociere între leziunile substanței albe și afectarea cognitivă. O meta-analiză recentă a constatat un declin mai mare al afectării cognitive generale, al funcției executive și al vitezei de procesare a informațiilor . Memoria poate fi intactă sau minimal afectată în stadiile incipiente, iar limbajul este în general păstrat, ceea ce este important pentru diferențierea pacienților cu boli ale vaselor mici de cei cu boala Alzheimer (Rosenberg *și colab.,* 2009). Aspectele non-cognitive sunt, de asemenea, afectate, putând apărea depresie și deficite motorii minime (mers, echilibru, frecvență urinară), care pot afecta calitatea vieții (O'Brien *și colab.,* 2003). Mai multe mecanisme pot explica modul în care modificările substanței albe afectează cogniția. Evident, dacă implicarea substanței albe este extinsă, deconectarea zonelor corticale va produce afectare cognitivă. De asemenea, s-a sugerat că întreruperea proiecțiilor eferente din nucleul bazal al lui Meynert ar provoca denervare corticală. În cele din urmă, a fost implicată și perturbarea circuitelor frontosubcorticale . Desigur, cele trei mecanisme vor avea un fenotip neuropsihologic distinct. De exemplu, se presupune că deconectarea

frontosubcorticală provoacă disfuncții executive, care includ deficite atenționale.

Demența cauzată în principal de boli ale vaselor mici a fost denumită demență vasculară subcorticală (Erkinjuntii *et al.,* 2000). Într-unul dintre studiile efectuate, bazat pe *studiul Helsinki privind memoria în urma îmbătrânirii accidentului vascular cerebral,* pentru a caracteriza profilul cognitiv al pacienților cu demență vasculară subcorticală, 323 de persoane au fost studiate la trei luni după un accident vascular cerebral ischemic. Optzeci și cinci dintre acestea au fost diagnosticate cu demență vasculară subcorticală (leziuni ale substanței albe și infarcte lacunare), iar 238 cu alte tipuri de accident vascular cerebral (inclusiv infarcte corticosubcorticale teritoriale non-lacunare și hemoragii, printre altele). Performanța pacienților cu demență vasculară subcorticală în diferitele domenii cognitive a fost clar inferioară în comparație cu un grup de control. În plus, scorurile la funcțiile executive și memoria pe termen lung au fost, de asemenea, semnificativ mai mici la pacienții cu demență vasculară subcorticală în comparație cu grupul cu alte accidente vasculare cerebrale care au prezentat un volum mai mare de infarct. Disfuncțiile executive au fost caracteristicile cognitive predominante la pacienții cu demență vasculară subcorticală. Covariarea rezultatelor pentru atrofia temporală medială nu a afectat diferențele dintre grupuri în ceea ce privește funcția executivă, dar a afectat memoria pe termen lung, sugerând că afectarea memoriei poate implica boala Alzheimer concomitentă la unii dintre acești pacienți.

La unii indivizi, demența vasculară subcorticală se poate dezvolta similar cu boala Alzheimer, dar tulburările de memorie sunt mai puțin proeminente și, deși pacienții pot prezenta afectarea amintirii spontane, codificarea acesteia este relativ intactă. Există mai puține uitări, mai mult beneficiu de pe urma prompturilor, iar memoria de recunoaștere este relativ intactă. Cele mai importante dificultăți sunt centrate pe funcțiile executive, reflectând perturbarea circuitelor care leagă regiunile cerebrale posterioare și subcorticale cu lobii frontali . Aceasta se manifestă prin afectarea stabilirii obiectivelor, inițierii , planificării, organizării, secvențierii, abstractizării și conceptualizării, atenției concentrate și susținute, precum și dificultăți în realizarea comportamentelor direcționate spre obiective și în capacitatea de a comuta între sarcini.

Alte caracteristici clinice precoce includ tulburări de mers și dificultăți de echilibru, iar uneori incontinență și creșterea frecvenței urinare. Unii pacienți pot prezenta dizartrie și disfagie și pot prezenta semne extrapiramidale, cum ar fi bradikinezie și rigiditate ușoară. Lezarea tractului piramidal cauzată de infarctele lacunare din capsulele interne ale ambelor emisfere poate duce la paralizie pseudobulbară. Aceasta se caracterizează nu numai prin dizartrie, disfagie și spasticitate facială, ci și prin incontinență emoțională. În aceste cazuri, pacientul poate țipa sau râde cu ușurință în situații sociale, dar excesiv în raport cu emoția pe care o trăiește.

Demența vasculară subcorticală poate fi asociată și cu probleme de comportament, cum ar fi apatia și depresia marcate, încăpățânarea și iritabilitatea. Pacienții pot avea rezultate relativ bune la *Mini-Mental State Examination (MMSE),* care are o componentă puternică de limbaj și memorie, funcții care pot fi relativ păstrate în demența vasculară subcorticală.

Recent s-a sugerat că microinfarctele corticale și subcorticale pot fi strâns legate de afectarea cognitivă. O dovadă în acest sens este *studiul Honolulu Asia,* care a constatat o corelație între numărul de microinfarcte și prezența afectării cognitive. Aceste leziuni sunt adesea nedetectate în studiile de corelație clinico-radiologică bazate pe RMN structural convențional, deși microinfarctele acute mai mari pot fi detectate cu RMN de difuzie. Având în vedere frecvența lor ridicată și distribuția largă , microinfarctele pot perturba direct rețele cognitive importante și pot explica unele dintre disfuncțiile neurologice asociate cu leziunile vizibile la RMN-ul convențional, cum ar fi infarctele lacunare sau leziunile substanței albe (Smith *et al.,* 2012).

C) Demență cauzată de accident vascular cerebral strategic

Infarctele mici în regiuni specifice, cum ar fi anumiți nuclei subcorticali ai substanței cenușii, pot juca un rol în dezvoltarea demenței. Infarctele lacunare ale talamusului, capsulei interne și ganglionilor bazali sunt uneori asociate cu efecte cognitive extinse, inclusiv confuzie, tulburări de memorie și niveluri fluctuante de conștiență.

Infarctele care afectează nucleii talamici dorsomediali și anteriori pot produce simptome executive semnificative și amnezie profundă, care poate persista în unele cazuri. Acești pacienți prezintă un tablou amnezic similar cu cel al pacienților cu leziuni ale lobului temporal medial, cu afectarea memoriei anterograde declarative pe termen lung, un deficit mai puțin consistent în memoria retrogradă declarativă pe termen lung și conservarea relativă a memoriei pe termen scurt și implicite. Spre deosebire de pacienții cu leziuni ale lobului temporal medial, amneziile talamice se prezintă frecvent cu deficite disexecutive și comportamentale similare cu cele observate la pacienții cu leziuni ale lobului frontal. Alte modificări vizibile clinic includ apatia, lipsa spontaneității, perseverarea și afazia ușoară . S-a sugerat că un volum al infarctului talamic mai mare de 55 mm^3 reprezintă pragul pentru declinul cognitiv brusc și că infarctele din partea stângă sunt mai susceptibile de a provoca demență, în timp ce leziunile din partea dreaptă provoacă afectare cognitivă vasculară fără demență.

Studiile prospective au arătat că, deși inițial severe, simptomele cognitive asociate cu accidentele vasculare cerebrale strategice sunt adesea reversibile în decurs de 12 luni și, prin urmare, nu sunt considerate o cauză frecventă a demenței persistente (Selnes și Vinters, 2006).

D) Demență cauzată de arteriopatii specifice

CADASIL este o arteriopatie ereditară non- amiloidă, autosomal dominantă , cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie, care afectează vasele mici și este frecvent asociată cu afectare cognitivă sau demență. Este cauzată de o mutație într-o regiune a genei NOTCH3 situată pe cromozomul 19p13. Arterele cerebrale profunde cele mai afectate prezintă distrugerea stratului celular neted, însoțită de îngroșarea progresivă a peretelui și îngustarea

lumenului ca o consecință a acestei îngroșări și fibroze. Clinic, această boală este caracterizată prin infarcte subcorticale recurente la pacienții cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 de ani. Manifestările clinice includ afectare cognitivă și simptome neuropsihiatrice, precum și o evoluție clinică variabilă. Unii pacienți pot prezenta inițial doar dureri de cap, fără simptome cognitive. Diagnosticul se stabilește pe baza unei combinații de caracteristici RMN și teste genetice (Selnes și Vinters , 2006).

3.3.2. Evaluare neuropsihologică

Având în vedere prevalența și importanța afectării cognitive vasculare, noile ghiduri de practică clinică pentru accidentul vascular cerebral sugerează că evaluarea cognitivă de screening ar trebui efectuată la orice persoană cu risc de afectare cognitivă de origine vasculară. Aceasta ar trebui să includă persoanele cu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet, vârsta peste 65 de ani, antecedente de accident vascular cerebral clinic sau dovezi neuroimagistice care sugerează boli lacunare sau ale substanței albe, leziuni ale altor organe țintă, cum ar fi rinichii și ochii, și pacienții vasculari cu afecțiuni cognitive sau funcționale.

De asemenea, trebuie menționat că, întrucât pacienții cu afectare cognitivă vasculară pot prezenta deficite cognitive specifice, cum ar fi afazia sau heminegleția, precum și disfuncții cognitive mai globale, examenul neuropsihologic trebuie să fie extins și să includă evaluarea diferitelor domenii cognitive.

În 2005, un consens internațional, sponsorizat de *Institutele Naționale pentru Tulburări Neurologice și Accident Vascular Cerebral* și *Rețeaua Canadiană pentru Accident Vascular Cerebral,* a avut ca scop armonizarea și standardizarea evaluărilor clinice, cognitive și comportamentale. Grupul de lucru pentru neuropsihologie a recomandat protocoale de 60, 30 și 5 minute . Accentul s-a pus pe funcțiile executive și procesele strategice ale memoriei , deși au fost incluse și teste scurte de memorie, teste complexe de memorie a figurilor și chestionare standardizate pentru evaluarea dispoziției și a funcțiilor cognitive.

comportament. Grupul a inclus și *Evaluarea Cognitivă Montreal* (MoCA), un test de 10-15 minute care evaluează funcțiile executive mai bine decât MMSE tradițional. Descriem aceste protocoale în Tabelul 3.9 (Hachinski *și colab., 2006).*

O meta-analiză recentă (Mathias & Burke, 2009) a analizat abilitățile cognitive și testele care disting cel mai bine între tulburarea vicariantă (VD) și boala Alzheimer (BA). Printre testele utilizate în mai multe studii, s-a constatat un test de percepție (recunoaștere emoțională) și un test de memorie verbală *(reamintire întârziată a unei povești)* care au arătat diferențe semnificative între cele două grupuri. Grupurile VD au avut rezultate mai slabe la testul de percepție, în care au trebuit să identifice expresiile faciale și să potrivească expresiile emoționale cu situațiile, și au avut rezultate mai bune la testul de memorie, reflectând posibil o implicare mai mică a lobului temporal (și a sistemului limbic). Douăsprezece teste

suplimentare, utilizate într-un singur studiu, au fost, de asemenea, considerate utile pentru a distinge BA de VD (a se vedea tabelul 3.10). Cu toate acestea, autorii au indicat că toate testele cognitive aveau limitări în capacitatea lor de a discrimina între boala Alzheimer (BA) și demența vasculară (VD) și au sugerat utilizarea lor atentă în diagnosticarea pacientului, întotdeauna împreună cu alte informații, cum ar fi istoricul medical, neuroimagistica, observațiile comportamentale sau informații de la membrii familiei. Este important de subliniat faptul că unele dintre testele utilizate în mod obișnuit în practica clinică nu fac diferența între boala Alzheimer și boala Vieții, deși pot ajuta la diagnosticarea demenței.

Tabelul 3.9. Protocoale recomandate

Protocol 60 de minute	• Funcție executivă/activare - Fluență semantică (animale) - Fluență fonetică - Cheia numerică WAIS-III - Test de realizare a traseelor - Suplimentar: Memorie strategică (subtest al testului Hopkins de învățare verbală revizuit), Timp de reacție simplă și la alegere • Limbă - Testul de denumire Boston, versiune abreviată

	• Vizuospațial - Figura complexă a regelui, copie și memorie • Memorie - Testul de învățare verbală Hopkins - revizuit sau testul de învățare verbală California - Suplimentar: Recunoaștere (din testul de numire Boston), Învățare incidentală (din testul de codificare numerică WAIS-III) • Simptome neuropsihiatrice/depresive - Inventarul neuropsihiatric - Centrul pentru studii epidemiologice - scala depresiei • Status premorbid - Testul informatorului - MMSE
Protocol 30 de minute	• Fluență semantică (animale) • Fluență fonetică • Cheia numerică WAIS-III • Testul de învățare verbală Hopkins revizuit • Inventarul neuropsihiatric • Centrul pentru studii epidemiologice - scala depresiei (CES-D) • Suplimentar: MMSE, Test de realizare a traseelor
Protocol 5 minute	• Sarcină de memorare de 5 cuvinte • Orientare (5 articole) • Fluență fonetică (1 literă)

Abrevieri: WAIS-III, *scala Wechsler a inteligenței adulților-III;* MMSE, *examenul Minimental State.*

Tabelul 3.10. Testele care fac cel mai bine diferența între boala Alzheimer și demența vasculară

• Funcții executive - *Completarea vizuală a modelului* - *Învățarea motorie prin urmărire* - *Secvențe grafice*

- Labirinturi
- *Jucărie Tinker*

- Memorie
  - Reapelare întârziată (memorie logică WMS)
  - *Indicele* memoriei de lucru
  - *Memoria de asociere vizuală*

- Percepţie
  - *Sarcină de recunoaștere emoțională*
  - *Denumirea siluetelor*

- Atenţie
  - *Învățarea secvenței spațiale Supraspan*

- Abilitate verbală
  - Scris

- Raţionament
  - *Imaginați absurdități*

- Funcționare generală
  - Testul Blessed pentru informații, memorie și concentrare

Abrevieri: WMS, *scala de memorie Wechsler.*

Utilizarea testelor neuropsihologice permite obținerea profilului cognitiv al pacientului . S-a sugerat că un profil de afectare cognitivă cu un deficit predominant în funcțiile executive și atenționale, memorie episodică afectată din cauza afectării aspectelor strategice implicate în regăsirea informațiilor și reamintire liberă afectată care se îmbunătățește odată cu utilizarea indiciilor sau a sarcinilor de recunoaștere ar fi mai caracteristic pentru afectarea cognitivă vasculară . În schimb , o afectare predominantă a memoriei episodice, datorată consolidării afectate și reamintirii libere și bazate pe indicii, ar corespunde profilului prototipic al bolii Alzheimer.

Degenerare lobul frontotemporal

Degenerescența lobară frontotemporală (DLFT), cunoscută anterior și sub denumirea de boala Pick, demență frontotemporală, degenerescență a lobului frontal non-Alzheimer sau demență fără caracteristici histopatologice distinctive, este asociată cu o eterogenitate de patologii. Aceasta cuprinde diverse boli degenerative caracterizate prin afectarea predominantă a lobilor frontali și temporali. După boala Alzheimer (BA) și demența cu corpi Lewy, DLFT este a treia cea mai frecventă cauză neurodegenerativă de demență în țările industrializate. Prevalența sa a fost estimată la 15-22 /100.000 de persoane, iar incidența sa la 3,5-4,1/100.000 (Seelaar *et al.,* 2011). Cel mai mare grup de pacienți cu DFT va prezenta varianta comportamentală a demenței frontotemporale (vcDTF), caracterizată prin modificări ale comportamentului personal și social, asociate frecvent cu dezinhibiție și modificări treptate, progresive ale limbajului. Alți pacienți diagnosticați, de asemenea, cu DFT vor prezenta modificări precoce, progresive ale limbajului (afazie progresivă primară [APP]). Pe baza caracteristicilor deficienței de limbaj, se pot distinge mai multe subtipuri, cum ar fi demența semantică (DS) și afazia progresivă primară nonfluentă (NPPA). În stadiile ulterioare ale acestor sindroame, vor fi prezente atât disfuncții comportamentale, cât și lingvistice (Cairns *et al.,* 2007). Unii pacienți vor prezenta sau vor dezvolta parkinsonism ca parte a bolii lor. Scleroza laterală amiotrofică (cea mai frecventă boală a neuronului motor) se poate dezvolta, de asemenea, la o proporție de pacienți cu DFT . Cu toate acestea, bfLD, DS și APNF sunt cele trei sindroame principale asociate cu grupul DLFT . De obicei, cel puțin la începutul bolii, pacienții cu DLFT nu au un sindrom amnezic, ceea ce îi distinge de boala Alzheimer.

Deși nu a fost identificat niciun biomarker presintomatic, cel puțin în cazurile sporadice, evaluarea clinică, neuropsihologică și neuroimagistică poate ajuta la distingerea bfFTD, DS și APNF de alte tulburări degenerative care cauzează demență. Alela e4 a genei apolipoproteinei E (APOE), un factor de risc important pentru Alzheimer, nu a fost asociată cu FTD, nici vreuna dintre genele asociate cu cazurile familiale de Alzheimer, cum ar fi genele proteinei precursoare a amiloidului , presenilina 1 și 2 (Cairns *și colab.,* 2007). Majoritatea cazurilor de DLFT sunt sporadice și sunt probabil cauzate de interacțiunea dintre factorii genetici și cei de mediu. Cu toate acestea, unele cazuri prezintă o moștenire autosomal dominantă (13,4%), iar 40% dintre pacienți au antecedente familiale de DLFT. Recent au fost identificate multiple defecte genetice și *loci cromozomiale* (Cerami *și colab.,* 2012).

4.1. Aspecte clinice și diagnostice

Demența frontotemporală (DFT), frecvent subdiagnosticată, este o cauză frecventă de demență la persoanele sub 65 de ani, cu o vârstă tipică de debut între 45 și 65 de ani (vârsta medie 50 de ani) și o prevalență egală la bărbați și femei (Cerami *et al.,* 2012). Demența începe înainte de vârsta de 45 de ani în aproximativ 10% din cazuri și după vârsta de 70 de ani în alte 10%. Pe lângă cele trei sindroame cognitive distincte, sindromul comportamental și variantele afazice , DFT se suprapune clinic, patologic și genetic cu sindroame precum scleroza laterală amiotrofică (SLA), precum și cu sindroame parkinsoniene, cum ar fi paralizia supranucleară progresivă și sindromul corticobazal. Aceste fenotipuri distincte reflectă heterogenitatea clinică și patologică a DFT. Deși la debutul bolii fiecare dintre aceste sindroame clinice prezintă un model distinct de deficite funcționale și neurodegenerare subiacentă, majoritatea progresează către un criteriu de evaluare comun, cu implicarea extinsă a lobilor frontal și temporal și a sistemelor piramidal și extrapiramidal (Kril și Halliday, 2011).

BVD-ul, SD și PNFAP au un debut insidios și progresiv. Fiecare sindrom clinic este asociat cu o afectare anatomică distinctă a creierului. BVD-ul este cel mai frecvent dintre aceste subtipuri, reprezentând aproximativ jumătate din toate cazurile. Se pare că nu există diferențe clare între BVD-ul sporadic și familial, nici între BVD-ul cu debut precoce și tardiv. Deși toate subtipurile clinice pot apărea concomitent cu boala neuronului motor, aceasta este cel mai frecvent asociată cu BVD-ul, ocazional cu PNFAP și doar rar cu SD (Seelaar *et al.,* 2011).

Timpul de supraviețuire în cazul bolii pleurale embrionare (DFT) este estimat a fi între 7 și 13 ani de la debut și poate fi ceva mai scurt la pacienții cu DFT bv decât la cei cu boala neuronală persistentă (NFP) sau sindromul de Down (SD). Aceste estimări ale timpului de supraviețuire sunt comparabile cu cele raportate în mod obișnuit pentru boala Alzheimer (Onyike, 2011). Pacienții cu DFT și boală neuronală motorie asociată au cea mai mică rată de supraviețuire, cu o mediană de 3 ani (Seelaar *et al.,* 2011). Cu toate acestea, determinarea

duratei bolii este dificilă în fiecare caz individual. În DFT au fost identificate patru stadii generale ale demenței (Chow *et al.,* 2012):

1. Modificări inițiale, inconsistente și ușoare. Această etapă este echivalentă cu stadiul de afectare cognitivă ușoară din boala Alzheimer. În această etapă, pacientul poate prezenta unele episoade de comportament neașteptat, anomie sau dificultăți de vorbire.
2. Tulburare constant progresivă. Tratamentul simptomatic cu medicamente psihotrope este de obicei inițiat în această etapă . Spitalizarea nu este neobișnuită.
3. Faza de retragere. Această etapă duce la un comportament fără scop, o nevoie scăzută de comunicare, progresia de la afazie la mutism și apariția disfagiei. Simptomele comportamentale și psihiatrice încep, în general , să se diminueze, deși unele comportamente fără scop, cum ar fi bruxismul, pot persista pe parcursul acestei etape. Predomină apatia.
4. Stadiu sever, avansat, în care pacientul este imobilizat la pat. Comunicarea interpersonală este limitată sau inexistentă; pacienții necesită asistență completă pentru transferuri (de exemplu, din pat în scaun) și ajutor moderat pentru hrănire; somnolența și incontinența sunt foarte frecvente.

În bvFTD, tulburările de comportament par să crească și apoi să scadă în timp. S-a sugerat că punctul de inflexiune dintre stadiile 2 și 3, care marchează tranziția de la agravarea - tulburărilor de comportament la un declin în apatie, apare între 4 și 7 ani de la debutul bolii (Chow *et al.,* 2012). Cu toate acestea, au fost descrise cazuri progresive , care evoluează pe parcursul a câțiva ani, precum și alți pacienți care prezintă mici schimbări pe parcursul a zece ani (Hornberger *et al.,* 2009).

În anii 1980, cercetătorii din Lund, Suedia, și Manchester, Marea Britanie, au început să publice serii ample de cazuri de degenerare progresivă a lobului frontal și temporal. Munca lor a culminat în 1994 cu primele criterii de diagnostic pentru o entitate numită demență frontotemporală. Criteriile de cercetare Lund-Manchester au specificat caracteristicile diagnostice, de susținere și de excludere ale demenței frontotemporale. În 1998, Neary și colab. au rafinat criteriile și au redenumit entitatea demență frontotemporală (FTD). Autorii au furnizat descrieri clinice și criterii de diagnostic pentru cele trei manifestări cele mai frecvente ale FTD: bvFTD, APNF și DS. Deoarece aceste criterii au fost concepute în principal în scopuri de cercetare, McKhann și colab., în 2001, au făcut o a treia propunere care a revendicat termenul de demență frontotemporală și a dihotomizat manifestările în tipuri comportamentale și afazice. Cu toate acestea, această ultimă propunere nu are suficientă specificitate pentru a fi aplicabilă în cercetare, în principal din cauza amestecului de sindroame afazice (Rascovsky *și colab.,* 2007).

4.1.1. Varianta comportamentală a demenței frontotemporale

În ciuda progreselor recente în caracterizarea bolii contrare a febrei pleurale (bvFTD), diagnosticarea acestui sindrom rămâne o provocare (Rascovsky *et al.,* 2011). Atât bvFTD, cât și boala Alzheimer (BA) produc un sindrom de demență progresivă care poate include disfuncții executive și modificări comportamentale, deși aceste simptome sunt mai caracteristice pentru bvFTD în stadiu incipient decât pentru BA (Rascovsky *et al.,* 2007). În momentul diagnosticării, în timp ce unii pacienți sunt considerați normali , alții pot fi diagnosticați greșit cu o tulburare psihiatrică sau BA. Diagnosticul diferențial precoce și precis al bvFTD este crucial, deoarece are implicații asupra ereditabilității, prognosticului, tratamentului și gestionării pacienților (Rascovsky et *al.,* 2011).

Pacienții cu bvFTD sunt adesea aduși la consultații medicale de către familiile lor din cauza schimbărilor în comportamentul lor social și personal. Deși subtile la început, aceste schimbări se pot manifesta prin scăderea inițiativei la locul de muncă sau creșterea indiferenței față de conflicte sau probleme. În timp, sindromul progresează, afectând toate sferele sociale, profesionale și familiale din cauza ignorării pacienților față de ceilalți, a încălcării regulilor sociale (în ciuda faptului că sunt conștienți de ele) și a apatiei profunde față de obiectivele și prioritățile anterioare . Este ca și cum, în metafora unei mașini, atât pedala de accelerație (motivația), cât și frânele (inhibiția comportamentală) s-ar fi defectat (Seeley *et al.,* 2012).

S-a sugerat că bfFTD poate fi subdivizată în variante apatice și dezinhibate , în funcție de manifestarea inițială, dar aceste simptome coexistă frecvent, iar utilitatea acestei distincții este discutabilă. Un sindrom stereotip-compulsiv a fost, de asemenea, recunoscut ca o a treia variantă (Seelaar *et al.,* 2011). Pe de altă parte, a fost descris și un subgrup de pacienți cu bfFTD non-progresivă, lentă sau benignă. Acest subgrup nu prezintă progresie în timp sau o progresie foarte lentă și nu prezintă atrofie structurală sau hipometabolism decât după mulți ani de la debutul simptomelor. Simptomele comportamentale par să progreseze, dar nu există modificări cognitive măsurabile. Deoarece acești pacienți au o speranță de viață normală, autopsiile sunt rareori efectuate, iar patologia de bază rămâne necunoscută. Este posibil ca unele dintre aceste cazuri să nu fie un sindrom neurodegenerativ, ci mai degrabă o tulburare de neurodezvoltare sau neuropsihiatrică. Au fost sugerate posibile diagnostice, inclusiv sindromul Asperger decompensat, o tulburare de personalitate, tulburare bipolară ușoară sau un sindrom neuropsihiatric cu perturbare funcțională a aceleiași rețele orbitofrontal-amigdalo-polare (Seeelar *și colab* ., 2011). Este important de menționat că tulburările psihiatrice precum depresia și schizofrenia au multe simptome comune cu bvFTD.

În absența unor biomarkeri definiți, diagnosticul de vVSFT se bazează pe criterii clinice de diagnostic, adică identificarea simptomelor principale sau necesare . Publicarea criteriilor de consens de către Neary și colab. în 1998 a reprezentat un progres semnificativ în acest domeniu. Acest acord, adoptat ca criteriu standard în majoritatea centrelor, a fost utilizat atât în cercetare, cât și în practica clinică. Cu toate acestea, au devenit evidente unele limitări, cum ar fi ambiguitatea descriptorilor comportamentali, inflexibilitatea în aplicarea criteriilor (de

exemplu, cerința de a prezenta toate cele cinci caracteristici principale) și insensibilitatea relativă în stadiile incipiente, când tratamentele pot fi cele mai eficiente. Prin urmare, *Consorțiul Internațional pentru Criteriile VVSFT* a elaborat recent ghiduri revizuite pentru diagnosticul de vVSFT (Rascovsky *și colab.,* 2011) (a se vedea Tabelul 4.1).

Aceste criterii de diagnostic propuse pentru bfFTD par să aibă o sensibilitate mai mare decât cele stabilite anterior de Neary și colab. În plus , acestea prezintă o structură mai flexibilă care permite luarea în considerare a eterogenității clinice ridicate în prezentarea inițială, cum ar fi unele cazuri care se prezintă clinic cu tulburări de memorie. Se speră că aceste criterii vor îmbunătăți identificarea sindromului, în special în stadiile incipiente, când tratamentele sunt susceptibile de a fi cele mai eficiente (Rascovsky *și colab.,* 2011).

Tabelul 4.1. Consens internațional pentru diagnosticul variantei comportamentale a demenței frontotemporale (bvFTD)

Boala neurodegenerativă
Următorul simptom trebuie să fie prezent pentru a îndeplini criteriile pentru vcFTD:
• Prezintă deteriorare progresivă a comportamentului și/sau a cogniției prin observație sau istoric (conform unui informator)
Posibil vcDFT
Trei dintre următoarele simptome trebuie să fie prezente pentru a îndeplini criteriile. Simptomele trebuie să fie persistente sau recurente, mai degrabă decât izolate sau rare.
• Dezinhibiție comportamentală precoce* (unul dintre simptome trebuie să fie prezent): - Comportament social inadecvat - Pierderea manierelor sau a decenței - Acțiuni impulsive, impulsive și nepăsătoare
• Apatie sau inerție precoce (trebuie să fie prezent unul dintre simptome): - Apatie - Inerţie
• Pierderea precoce a simpatiei sau empatiei (unul dintre simptome trebuie să fie prezent): - Reactivitate diminuată la nevoile și sentimentele celorlalți - Mai puțin interes social, mai puțină interacțiune sau căldură umană

- Comportament perseverativ, stereotip sau compulsiv/ritualist precoce (unul dintre simptome trebuie să fie prezent):

  - Mișcări repetitive simple
  - Comportamente complexe, compulsive sau ritualice
  - Stereotipuri de exprimare

- Hiperoralitate și modificări ale dietei (trebuie să fie prezent unul dintre simptome):

  - Preferințe alimentare alterate
  - Mâncat excesiv, consum crescut de alcool sau țigări
  - Explorarea sau consumul oral de obiecte necomestibile

- Profil neuropsihologic: deficite executive cu prezervarea relativă a memoriei și a funcțiilor vizuospațiale (trebuie să fie prezente toate simptomele):

  - Deficite în sarcinile executive
  - Păstrarea relativă a memoriei episodice
  - Păstrarea relativă a funcțiilor vizuospațiale

Probabil vcFTD
Toate următoarele simptome ar trebui să fie prezente:

- Îndeplinește criteriile pentru o posibilă vcFTD
- Prezintă un declin funcțional semnificativ (conform îngrijitorului sau evidențiat de scorurile Scalei de Evaluare a Demenței Clinice sau Chestionarului de Activități Funcționale)
- Neuroimagistică compatibilă cu bfFTD (trebuie să fie prezent unul dintre următoarele):

  - Atrofie temporală frontală și/sau anterioară la RMN sau CT
  - Hipoperfuzie sau hipometabolism temporal frontal și/sau anterior la PET sau SPECT

vCDF cu patologie DLFT
Primul criteriu și oricare dintre celelalte două criterii trebuie să fie prezente pentru a diagnostica vcFTD.

- Îndeplinește criteriile pentru vcFTD posibilă sau probabilă.
- Dovezi histopatologice ale FTLD la biopsie sau postmortem
- Prezența unei mutații patogene cunoscute

Criterii de excludere pentru vcFTD
Primele două criterii trebuie să fie negative pentru orice diagnostic de vcFTD. Ultimul criteriu poate fi pozitiv pentru o posibilă vcFTD, dar trebuie să fie negativ pentru o vcFTD probabilă.

- Modelul deficitelor este cel mai bine explicat de o altă boală a sistemului nervos, fie ea non-degenerativă sau medicală.
- Tulburările de comportament sunt cel mai bine explicate printr-un diagnostic psihiatric.
- Biomarkerii sunt un indicator puternic al bolii Alzheimer sau al altor procese neurodegenerative.

Abrevieri: FTLD, degenerare lobară frontotemporală; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică; SPECT, *tomografie computerizată cu emisie de fotoni singulari;* CT, tomografie computerizată; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; bvFTD, variantă comportamentală a demenței frontotemporale.

Ca regulă generală, se consideră că apariția simptomelor în primii trei ani este „precoce".

4.1.2. Demență semantică și afazie progresivă non-fluentă

Cunoașterea afaziilor relativ izolate în context neurodegenerativ datează de mai bine de un secol, dar interesul pentru acestea a fost readus în discuție în 1982 în urma unei publicații a lui Mesulam în care a inventat termenul PPA pentru a descrie pacienții cu tulburări progresive de limbaj fără demență generalizată. Termenul PPA cuprinde un grup eterogen de boli cu profiluri clinice distincte și substraturi patologice subiacente (Leyton *et al.,* 2011). Se caracterizează printr-o pierdere treptată și progresivă a funcțiilor lingvistice, cu conservarea relativă a altor domenii cognitive , precum și a activităților vieții de zi cu zi, în aproximativ primii doi ani de declin (Harciarek și Kertesz, 2011). Mai recent , două modele clinice, fluent și non-fluent, au fost diferențiate și asociate cu demența frontotemporală (FTD).

Cazurile de afazie fluentă, mai cunoscute sub numele de DS, prezintă un sindrom - caracterizat prin anomie severă și înțelegere deficitară a unor cuvinte individuale , cu o dezintegrare treptată a cunoștințelor despre cuvinte, persoane și obiecte, dar cu păstrarea - aspectelor fonologice și sintactice ale limbajului. În schimb, cazurile de afazie nonfluentă, numite și afazie nonfluentă/agramaticală sau APNF, prezintă o producție deficitară a limbajului cu caracteristici variabile, inclusiv simplificarea producției limbajului și erori sintactice, vorbire dificilă, ezitantă, articulare distorsionată și modificări ale prozodiei (Leyton *et al.,* 2011).

O a treia variantă clinică a APP a fost identificată ulterior, cunoscută sub numele de varianta logopenică sau fonologică. Cu toate acestea, această variantă ar putea fi considerată o prezentare atipică a bolii Alzheimer (BA), deoarece în majoritatea cazurilor patologia de bază este BA. Această variantă se caracterizează prin dificultăți de găsire a cuvintelor, cu ezitări frecvente, anomie marcată și dificultăți de repetare a frazelor sau seriilor de cuvinte. Înțelegerea cuvintelor individuale este bună și, spre deosebire de varianta non-fluentă, sintaxa orală și aspectele motorii ale vorbirii sunt păstrate. Fiecare variantă este asociată cu un model caracteristic de atrofie cerebrală care reflectă sistemul cognitiv afectat. Modelul pentru varianta logopenică este cel mai puțin cunoscut, deși a fost asociat cu atrofie parietală inferioară și atrofie temporală superioară a emisferei stângi (Leyton *et al.,* 2011).

Tabelul 4.2. Criterii de includere și excludere pentru diagnosticul afaziei progresive primare

Criterii de includere (trebuie să fie pozitive)
• Cea mai proeminentă caracteristică clinică este dificultatea de limbaj
• Acest deficit este principala cauză a perturbării activităților vieții de zi cu zi.
• Afazia ar trebui să fie cel mai proeminent deficit la debutul simptomelor și în fazele inițiale ale bolii.
Criterii de excludere (trebuie să fie negative)
• Modelul deficitelor este mai bine explicat de alte afecțiuni medicale sau ale sistemului nervos non-degenerative.
• Deficiența cognitivă este cel mai bine explicată printr-un diagnostic psihiatric.
• Prezența unor tulburări inițiale proeminente ale memoriei episodice, memoriei vizuale și funcțiilor vizuospațiale
• Prezența unei tulburări comportamentale inițiale proeminente

Criteriile de diagnostic pentru PPA și cele trei variante ale sale - nonfluentă/agramaticală, semantică și logopenică - au fost publicate recent (Gorno-Tempini și *colab.,* 2011). Pacienții sunt diagnosticați inițial cu PPA și ulterior împărțiți în variante clinice în funcție de caracteristicile specifice de vorbire și limbaj ale fiecărui subtip. Clasificarea poate specifica în continuare diagnosticul ca „susținut imagistic" dacă modelul de atrofie este confirmat și „cu patologie definită " dacă sunt disponibile date patologice sau genetice (vezi tabelele 4.2 și 4.3).

Tabelul 4.3. Criterii de diagnostic pentru variantele non-fluente/agramaticale, semantice și logopenice

Diagnostic clinic		
Non-fluent/agramatic	*Semantic*	*Logopenic*
Al menos una característica debe estar presente: - Agramatismo en la producción del lenguaje - Apraxia del habla	Ambas características deben estar presentes: - Alteración de la denominación por confrontación - Alteración de la comprensión de palabras aisladas	Ambas características deben estar presentes: - Alteración de evocación de palabras aisladas en habla espontánea o denominación - Alteración de la repetición de frases

Trebuie să fie prezente cel puțin 2 sau 3 dintre următoarele alte caracteristici: - Înțelegere deficitară a propozițiilor complexe din punct de vedere sintactic - Înțelegerea unui singur cuvânt a fost păstrată - Cunoașterea obiectelor conservate	Trebuie să fie prezente cel puțin 3 dintre următoarele alte caracteristici: - Cunoaștere deficitară a obiectelor, în special a celor mai puțin frecvente sau mai puțin familiare - Dislexia de suprafață sau disgrafia - Repetiție păstrată - Producția vorbirii prezervată (aspecte gramaticale sau motorii)	Trebuie să fie prezente cel puțin 3 dintre următoarele alte caracteristici: - Erori fonologice în vorbirea spontană și denumire - Păstrarea înțelegerii cuvintelor izolate și a cunoașterii obiectelor - Vorbire motorie prezervată - Absența agramatismului franc

Diagnostic susținut de imagini

Non-fluent/agramatic	*Semantică*	*Logopenic*
Ambele criterii trebuie să fie prezente: - Diagnostic clinic al variantei APP non-fluente /agramaticale - Imaginea trebuie să prezinte unul sau mai multe dintre următoarele: ■ Atrofia predomină în regiunea fronto-insulară posterioară stângă ■ Hipoperfuzie sau hipometabolism la SPECT sau PET predominant fronto-insular posterior stâng	Ambele criterii trebuie să fie prezente: - Diagnosticul clinic al variantei semantice APP - Imaginea trebuie să arate unul sau mai multe dintre următoarele ■ Atrofia predomină, în special în regiunea temporală anterioară ■ Hipoperfuzie sau hipometabolism la SPECT sau PET predominant temporal anterior	Ambele criterii trebuie să fie prezente: - Diagnosticul clinic al Varianta logopenică a APP - Imaginea trebuie să arate cel puțin unul dintre următoarele : ■ Atrofie parietală posterioară stângă predominant perisilviană sau ■ Hipoperfuzie sau hipometabolism la SPECT sau PET predominant perisilvian sau parietal posterior stâng

Diagnostic cu patologie definită

Non-fluent/agramatic	*Semantică*	*Logopenic*
Toate cele trei criterii trebuie să fie prezente:	Toate cele trei criterii trebuie să fie prezente:	Toate cele trei criterii trebuie să fie prezente:

Diagnóstico clínico de APP variante no fluente/agramática Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa específica Presencia de una mutación patogénica conocida	- Diagnóstico clínico de APP variante semántica - Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa específica - Presencia de una mutación patogénica conocida	- Diagnóstico clínico de APP variante logopénica - Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa específica - Presencia de una mutación patogénica conocida

Abrevieri: APP, afazie progresivă primară; SPECT, *tomografie computerizată cu emisie de fotoni singulari ;* PET, tomografie cu emisie de pozitroni.

4.2. Neuropatologie și neuroimagistică

În ultimii ani, s-au făcut numeroase progrese în etiologia, patogeneza , genetica, patologia și fenotipul clinic al demenței frontotemporale (FTD), ceea ce a dus la apariția unei noi terminologii și clasificări . Cu toate acestea, examenul neuropatologic rămâne esențial pentru diagnosticul definitiv în majoritatea cazurilor de FTD. În acest sens, criteriile neuropatologice actuale pentru FTD (Cairns *et al.,* 2007) iau în considerare cele mai recente descrieri ale unor entități noi (cum ar fi tautopatia cu demență multisistemică sporadică), descoperirea defectelor genetice subiacente și proteinopatia recent identificată (TDP-43). Neuroimagistica joacă, de asemenea, un rol important în diagnostic, deoarece poate ajuta la diferențierea diferitelor subtipuri de FTD de alte demențe.

4.2.1. Neuropatologie

Cu excepția cazurilor în care se identifică un defect genetic, examinarea creierului și neuropatologia sunt esențiale pentru a determina boala de bază a demenței frontotemporale (FTD). Chiar și în cazurile caracterizate genetic , nu este neobișnuit ca bolile neurodegenerative și alte patologii să coexiste, ceea ce poate fi contribuit la tabloul clinic într-o măsură mai mare sau mai mică. Neuropatologia cerebrală, fie prin autopsie, fie, mai rar, biopsie, rămâne *standardul de aur* pentru diagnostic . Deși majoritatea cazurilor studiate de neuropatologi se află în stadii avansate ale bolii, există o conștientizare tot mai mare a faptului că patologia moleculară a tuturor bolilor neurodegenerative este prezentă cu câțiva ani înainte de apariția simptomelor (Cairns *et al.,* 2007).

identificat acumularea anumitor proteine în creierul pacienților diagnosticați post-mortem. Mai exact, s-au găsit agregate de proteină tau (T), PROTEINĂ TAR *care leagă ADN-ul din grupul 43* (TDP-43) și proteine *fuzionate în sarcom* (FUS). Prin urmare, din punct de

vedere neuropatologic, FTD poate fi împărțită în trei clase moleculare majore, pe baza acestor proteine patologice subiacente: FTD- T, FTD-TDP și FTD-FUS. Aceste modificări patologice reprezintă primele evenimente dintr-o cascadă care începe la nivel sinaptic și neuronal și duce la sindromul clinic (Pievani *et al.,* 2011).

Patologia care stă la baza bvFTD include patologii FUS, T și TDP-43 (vezi Figura 4.1) (Seelaar *et al.,* 2011). Nu există o corelație clară între fenotipul clinic și neuroanatomic observat în timpul vieții și neuropatogeneza care stă la baza acesteia, deoarece modelul de pierdere neuronală și atrofie apare în aceeași localizare anatomică și progresează similar în timp. Au fost descrise chiar și cazuri cu caracteristici clinice de bvFTD fără patologie FTD, inclusiv boala Alzheimer (BA) postmortem sau demența cu corpi Lewy. Un studiu a constatat că 7% dintre cazurile analizate aveau patologie BA (Rohrer, 2011). Pe de altă parte, SD a fost frecvent asociat cu patologia TDP-43 și mai rar cu patologia T sau BA. Varianta APNF este cel mai frecvent asociată cu T, deși a fost descrisă și cu patologia AS sau, într-o măsură mai mică, cu patologia TDP-43 (Seelaar *et al.,* 2011).

Incluziunile pozitive TDP-43 sunt, de asemenea, o caracteristică a sclerozei laterale amiotrofice și a patologiei paraliziei supranucleare PROGRESIVE și a degenerării corticobazale, coroborând observarea suprapunerii caracteristicilor clinice între diferitele entități.

Diverse studii au analizat caracteristicile clinice și neuropsihologice care ar putea fi markeri importanți ai patologiei subiacente. Diferențierea pacienților în cele trei subtipuri patologice cunoscute (T, Diagnosticarea FTD (TDP și FUS) la un individ viu este posibilă doar prin identificarea unei mutații patogene într-una dintre genele FTD. Deși unele caracteristici clinice și neuropsihologice sugerează un anumit subtip patologic, cum ar fi un debut foarte precoce în bfFTD-FUS, prezența sindromului de paralizie supranucleară progresivă în bfFTD -T și prezența sclerozei laterale amiotrofice în bfFTD-TDP, acești markeri ai patologiei subiacente sunt încă foarte limitați (Rohrer, 2011). Pe de altă parte, așa cum o constelație de simptome clinice asociate cu bfFTD, DS sau APNF nu prezice în mod neechivoc cauza - neurodegenerativă subiacentă, prezența neuropatologiei FTD nu prezice în mod fiabil niciunul dintre fenotipurile asociate (Cairns *et al.,* 2007).

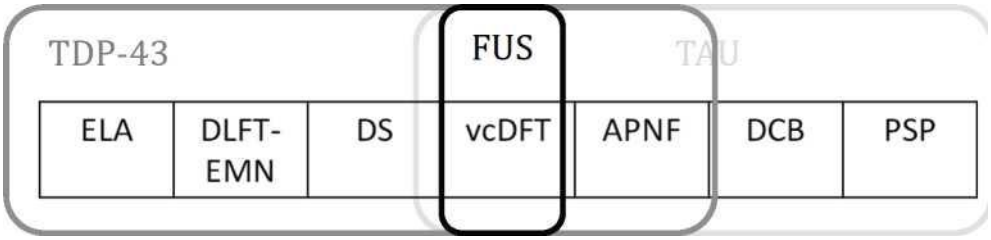

Figura 4.1. Spectrul clinic și patologic al degenerescenței lobare frontotemporale. APNF, afazie nonfluentă progresivă primară; DCB, degenerescență corticobazală;

FTLD-EMN, degenerare lobară frontotemporală - boală a neuronului motor; DS, demență semantică; SLA, scleroză laterală amiotrofică; FUS, *fuzionată în sarcom;* PSP, paralizie supranucleară progresivă; TDP-43, *proteina de legare a ADN-ului TAR din 43;* vcFTD, variantă comportamentală a demenței frontotemporale.

4.2.2. Neuroimagistică

Studiile neuroimagistice efectuate la pacienții cu tulburare a lobului frontotemporal (DLFT) prezintă de obicei atrofie și hipometabolism focal al lobilor frontali sau temporali. DLFT variabilă este asociată cu atrofia lobului frontal, deși au fost descrise diferite subtipuri cu modele anatomice distincte de afectare frontală, temporală și parietală: frontal-dominanta, temporal-dominanta, frontotemporală și temporofrontoparietală (Rohrer, 2011). Un studiu recent efectuat pe 80 de pacienți cu DLFT variabilă a constatat că, în majoritatea cazurilor, atrofia a fost simetrică (65%), 20% au prezentat asimetrie dominantă stânga și 15% asimetrie dominantă dreapta. Cele trei grupuri nu au diferit clinic unele de altele, deși au fost asociate cu mutații genetice specifice (Whitwell *et al.,* 2013). Degenerarea focală inițială apare în cortexul cingular anterior pregenual și în cortexul frontoinsular, precum și în cortexul dorsomedial prefrontal , polul frontal, striat și talamus (Seeley *et al.,* 2012). În timp, boala se răspândește în regiunile orbitale și dorsolaterale adiacente și, în cele din urmă, în lobul parietal (Seeley *et al.,* 2012) (vezi Figura 4.2).

Figura 4.2. Atrofie frontală bilaterală pe imaginea tomografiei computerizate a unui pacient în vârstă de 75 de ani cu bfDT (varianta comportamentală a demenței frontotemporale) care a prezentat dezinhibiție, hiperoralitate, apatie și afectare cognitivă frontală și temporală.

Diferitele tipuri de afazie sunt, de asemenea, asociate cu un model distinct de atrofie cerebrală, care, conform criteriilor de diagnostic propuse recent, reprezintă o caracteristică utilă pentru a susține diagnosticul (Cerami *și colab* ., 2012). Pacienții cu sindromul de Down prezintă un model destul de consistent de atrofie cerebrală .

Se caracterizează prin atrofie bilaterală a porțiunilor ventrale și laterale ale lobului temporal anterior, deși, de obicei, cu o afectare mai mare a părții stângi (Gorno-Tempini *și colab.,* 2011) (vezi Figura 4.3). Pe de altă parte, pacienții cu varianta non-fluentă prezintă un model de atrofie a regiunii frontoinsulare (zona perisilviană stângă), care implică girusul frontal inferior, insula, zona premotorie și zona motorie suplimentară (Leyton *și colab.,* 2011).

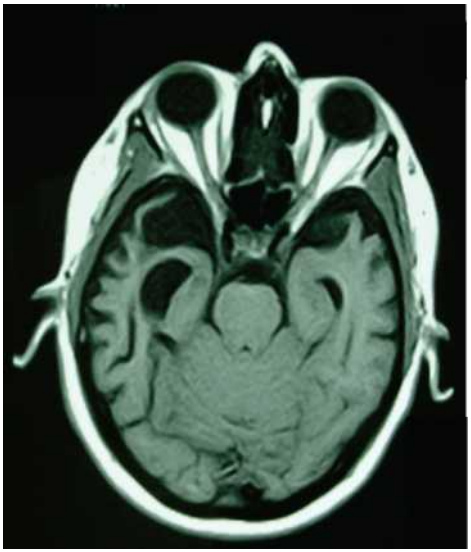

Figura 4.3. Atrofie asimetrică bilaterală a lobului temporal la imagistica prin rezonanță magnetică la
un pacient în vârstă de 51 de ani cu demență semantică. Acesta a prezentat anomie și tulburări de înțelegere,
cu prezervarea praxiei și a funcțiilor vizuo-spațiale și vizuo-constructive.

tehnica de analiză *morfometrică bazată pe voxeli ,* Când cele trei tipuri de afazie parodontală anterioară (APP) au fost analizate împreună, regiunea perisilviană stângă și lobii temporali anteriori au prezentat atrofie. Cu toate acestea, când fiecare dintre entități a fost analizată separat, au apărut tipare distinctive: APNF a fost asociată cu atrofie frontală inferioară și insulară stângă . DS a fost caracterizat prin atrofia cortexului temporal anterior, iar afazia logopenică a prezentat atrofie în cortexul temporal posterior stâng și lobul parietal inferior (Gorno-Tempini *et al.,* 2004).

Studii RMN funcționale recente care abordează perturbarea rețelei prin analizarea activității cerebrale în stare de repaus au arătat că bvFTD prezintă o reducere a rețelei *de salienţă* . Această rețea, care conectează cortexul cingular anterior dorsal și cortexul frontoinsular cu structurile subcorticale și limbice, a fost implicată în procesarea stimulilor semnificativi emoțional. Pe de altă parte, se pare că există o conectivitate crescută în rețeaua modului defect *, situată* mai posterior, care s-a constatat de obicei a fi afectată în boala Alzheimer (BA). Prin urmare, apare un model divergent la pacienții cu bvFTD și BA, cu o reducere a rețelei *de salienţă* și o conectivitate crescută în rețeaua modului defect la pacienții cu bvFTD și modelul opus la pacienții cu BA. Studiile de conectivitate structurală în vcFTD,

efectuate folosind imagistica tensorală de difuzie *(* DTI), indică perturbarea unor tracturi frontotemporale specifice, cum ar fi tractul cingular uncinat și tractul cingular anterior. Implicarea specifică a diferitelor tracturi ale substanței albe a fost, de asemenea, constatată în PFA (Pievani *et al.,* 2011).

Diferențierea dintre DLFT și boala Alzheimer (BA) este importantă din punct de vedere clinic. S-a sugerat că atrofia corticală sau subțierea precuneusului, a girusului cingular posterior și a altor regiuni temporale și parietale posterioare sunt caracteristice patologiei BA, indiferent de diagnosticul clinic și că, prin urmare, pot fi utile în diferențierea pacienților cu manifestări atipice ale BA (care pot include caracteristici clinice de bcFTD sau afazie progresivă) de cei cu patologie DLFT (Seelaar *și colab.,* 2011).

4.3. Neuropsihologie

Profilul neuropsihologic al demenței frontotemporale (FTD) este caracterizat prin disfuncție executivă, care include deficite în planificare, organizare, judecată, rezolvarea problemelor și flexibilitate mentală, în timp ce memoria, percepția vizuală și abilitățile spațiale sunt de obicei prezervate. Cu toate acestea, la debutul bolii, disfuncția executivă poate fi absentă sau umbrită de modificări comportamentale proeminente. În plus, disfuncția executivă poate fi întâlnită și în boala Alzheimer (BA). Fluența verbală (fonetică și semantică) este de obicei afectată atât în DFT variabilă, cât și în deficiența psihomotorie non-fibroasă (NFPA), dar este afectată și în BA, deși într-o măsură mai mică. În disforia semantică, fluența semantică este mai sever afectată decât fluența fonetică (Seelaar *et al.,* 2011).

Deși în evaluările inițiale, orientarea în timp și spațiu, reamintirea liberă pe termen lung și recunoașterea sunt afectate mai frecvent în boala Alzheimer decât în demența frontotemporală, diferențierea dintre cele două patologii poate fi dificilă cu teste neuropsihologice standard în stadiile incipiente. Prin urmare, în ultimii ani, mai mulți autori au analizat utilitatea sarcinilor de procesare emoțională și recunoaștere socială în diagnosticul clinic (Seelaar *et al.,* 2011).

4.3.1. Varianta comportamentală a demenței frontotemporale

(bvfFTD) se caracterizează printr-o fază lungă de modificări comportamentale subclinice și deteriorare progresivă a personalității. Modificările comportamentului social, pierderea - empatiei și afectarea percepției sociale sunt semne precoce și constante ale DFT (Cerami *et al., 2012). Aceste modificări insidioase ale personalității și comportamentului interpersonal indică o dezintegrare progresivă a* circuitelor neuronale implicate în cogniția socială, reglarea emoțiilor, motivație și luarea deciziilor (Piguet *et al.,* 2011). Pe parcursul bolii, pacienții prezintă o gamă largă de simptome, inclusiv apatie, dezinhibiție, hiperoralitate, impulsivitate și funcții cognitive afectate, în special disfuncție executivă, cu conservarea relativă a

memoriei. Acest profil neuropsihologic corespunde în principal degenerării cortexului prefrontal.

La debutul bolii, pacienții cu bvFTD pot avea rezultate bune la testele neuropsihologice formale, în ciuda unor modificări semnificative de personalitate și comportament. Acest lucru, împreună cu păstrarea relativă a activității funcționale, poate duce la diagnosticarea greșită a tulburărilor psihologice sau psihiatrice (Cerami *et al.,* 2012). Prezența deficitelor severe de memorie episodică este adesea utilizată ca criteriu de excludere, deși 10-15% dintre pacienții cu bvFTD au amnezie severă. Pe măsură ce boala progresează, atrofia afectează de obicei regiunile temporale anterioare, iar modelul devine mai puțin distinct de alte subtipuri de FTD, în special DS (Piguet *et al.,* 2011).

În ciuda progreselor recente în caracterizarea clinică a vFTD (boală de dezvoltare temporară a bolii), diferențierea acesteia de boala Alzheimer (BA) poate fi problematică pe parcursul vieții. Ambele afecțiuni au simptome comune și, în stadiile ulterioare, pot fi imposibil de distins. Pe de altă parte, neuropatologia BA poate implica lobii frontali sau proiecțiile acestora, producând tablouri clinice mixte. Prin urmare, pacienții cu patologie BA pot fi diagnosticați greșit cu vFTD pe parcursul vieții, în special dacă au un debut precoce și caracteristici neuropsihiatrice proeminente , în ciuda unei deficiențe de memorie mai mari și a unei funcții de personalitate și executive mai intacte decât pacienții cu vFTD (Mendez *et al.,* 2013).

4.3.2. Demență semantică

Subtipul DS este caracterizat prin vorbire fluentă cu înțelegere deficitară, fără pierderea memoriei episodice, a sintaxei sau a fonologiei. Cu toate acestea, vorbirea este adesea goală, excesivă, cu perseverante tematice, parafazii semantice și fluență semantică slabă (Kertesz *și colab.,* 2010). Printre caracteristicile notabile se numără pierderea cunoștințelor despre cuvinte și obiecte, anomia și deficitele în înțelegerea cuvintelor individuale (Cerami *și colab.,* 2012). În cursul sindromului de Down, apar frecvent tulburări de comportament, suprapunându-se cu cele observate la pacienții cu bvFTD, în principal din cauza deteriorării cortexului prefrontal și a sistemului limbic. În schimb, pacienții cu subtipul de afazie non-fluentă (NFAP) nu prezintă de obicei tulburări de comportament (Cerami și *colab.,* 2012).

Principala caracteristică a sindromului sindromului de sindrom (SD) este pierderea progresivă și multimodală a cunoștințelor semantice, marcată în principal în domeniul limbajului și, în special, în denumire și înțelegere. Acești pacienți pierd progresiv sensul cuvintelor, dar sunt fluenți și repetă bine. În acest sens, seamănă cu o afazie senzorială transcorticală cu articulație, repetiție, fonologie și sintaxă păstrate, dar cu anomie semnificativă și înțelegere deficitară . Inițial, pacienții folosesc circumlocuții sau moduri ocolite pentru a exprima ceea ce au nevoie atunci când nu pot denumi acel lucru și își reduc treptat vocabularul, dar ritmul vorbirii lor este normal. În stadiile incipiente, pierderea

cuvintelor cu frecvență redusă poate fi singurul semn al bolii . Ulterior, această dificultate va fi evidentă și în cuvintele mai comune . Pe măsură ce boala progresează, vorbirea poate fi încă considerată fluentă, dar este caracterizată prin parafazii semantice. Anomia progresivă severă și înțelegerea deficitară a unor cuvinte individuale sunt de remarcat. Acești pacienți întreabă frecvent despre sensul cuvintelor, de obicei substantive, fapt considerat un indiciu diagnostic important. Dificultatea de a defini cuvintele este, de asemenea, caracteristică, cu definiții generale sau imprecise . Datorită conservării aspectelor fonologice, pacienții pot repeta corect cuvintele. Ca urmare a deficienței lexico -semantice, vorbirea lor se diminuează treptat, ducând în cele din urmă la mutism (Harciarek & Kertesz, 2011).

O altă caracteristică notabilă, frecvent prezentă încă din stadiile inițiale, este afectarea pragmatică. Pacienții prezintă o vorbire dezinhibată, caracterizată prin perseverante tematice și o incapacitate de a asculta pe ceilalți. De fapt, afectarea pragmatică, împreună cu punerea frecventă sub semnificația cuvintelor , contribuie semnificativ la declinul lor social și -comunicativ (Harciarek & Kertesz, 2011).

Deficitul de memorie semantică duce, de asemenea, la afectarea recunoașterii obiectelor (agnozie) atunci când acestea sunt prezentate prin alte modalități senzoriale, cum ar fi văzul, atingerea, mirosul și gustul. Capacitatea de a identifica corect obiectele depinde de factori precum tipul de material (obiect real sau reprezentat) și familiaritatea. Unii pacienți întâmpină, de asemenea , dificultăți în recunoașterea fețelor, o tulburare cunoscută sub numele de prosopagnozie, care poate afecta chiar și fețele membrilor familiei . Deoarece fonologia este păstrată, aceștia pot citi; cu toate acestea, nu înțeleg sensul a ceea ce citesc (Harciarek & Kertesz, 2011).

Spre deosebire de deficitele semantice semnificative, memoria episodică, în special evenimentele autobiografice, pare a fi păstrată. Cu toate acestea, pe măsură ce boala progresează, memoria episodică poate fi, de asemenea, afectată. Atunci când apar aceste deficite, pacienții par să aibă mai multe dificultăți cu memoria îndepărtată decât cu memoria mai recentă, de zi cu zi (Harciarek & Kertesz , 2011).

Sindromul SD este puternic asociat cu bvFTD, prezentând, în majoritatea cazurilor, modificări comportamentale și de personalitate chiar de la debut. Dezinhibția, iritabilitatea și atracția crescută pentru contactul social și alimentele dulci sunt frecvente. De asemenea, au fost observate un interes crescut pentru chestiuni religioase și o tendință de a se îmbrăca excentric , precum și o lipsă de empatie, comportamente de utilizare, inflexibilitate mentală și compulsii (cum ar fi verificarea orei și un interes excesiv pentru puzzle-uri).

4.3.3. Afazie progresivă non-fluentă

Simptomele inițiale ale anomiei progresive non-faciale (NFPA) pot fi eterogene, dar majoritatea indivizilor prezintă anomie progresivă. În acest sens, diferențierea de pacienții cu boala Alzheimer (BA) constă în principal în conservarea relativă a memoriei și a funcțiilor

nonverbale. În stadiile incipiente, fluența verbală poate fi încă relativ păstrată, deși unii pacienți încep să aibă probleme de articulare, rezultând o vorbire care necesită efort și conține pauze. Pe măsură ce boala progresează, limbajul devine din ce în ce mai afectat, fluența scade și apar probleme cu construcția propozițiilor și sintaxa. Limbajul devine agramatic și dificil de înțeles; se folosesc mai puține verbe, determinanții sunt omiși , iar acordul subiect-verb eșuează. Agramatismul este de obicei mai puțin sever decât în cazurile de afazie după un accident vascular cerebral. Deoarece unele cazuri prezintă o afectare semnificativă a repetiției, atât a frazelor, cât și a cuvintelor scurte , unii pacienți pot fi clasificați ca având afazie de conducere, caracterizată prin repetiție afectată, înțelegere intactă și vorbire fluentă, dar parafazică. În plus, pacienții cu afazie non-facială (NFAP) pot prezenta, de asemenea, planificare și secvențiere deficitară a mișcărilor necesare pentru vorbire, o afecțiune cunoscută sub numele de apraxie de vorbire. Aceasta poate fi, de asemenea, una dintre caracteristicile inițiale ale pacienților cu NFAP, motiv pentru care acești indivizi sunt rareori confundați cu boala Alzheimer (BA). Marea majoritate a pacienților, în special cei cu apraxie de vorbire, pot avea dificultăți cu primele consoane ale unui cuvânt, pot face pauze în mijlocul cuvântului, pot face erori fonologice și pot prezenta o prozodie lentă, simplificată și defectuoasă. Pe măsură ce afazia progresează, mulți indivizi întâmpină dificultăți de citire, deși acestea sunt de obicei ușoare și legate de aspecte fonemice. În schimb, scrisul este de obicei semnificativ afectat, cu numeroase erori gramaticale. Pe de altă parte, deficitele semantice nu sunt caracteristice APNF. Chiar și în stadiile finale, caracterizate prin mutism, pacienții au o înțelegere relativ păstrată, spre deosebire de afazia globală. Cu toate acestea, din cauza agramatismului, înțelegerea sintagmelor complexe din punct de vedere sintactic, cum ar fi pasivele negative , poate fi afectată (Harciarek & Kertesz, 2011).

Multe cazuri de APNF prezintă caracteristici extrapiramidale de degenerare corticobazală și paralizie supranucleară progresivă care apar înainte de ultimii doi ani de viață. Unele cazuri se pot prezenta inițial cu apraxie progresivă pronunțată a membrelor. Unii pacienți prezintă caracteristici comportamentale precoce tipice pentru bvFTD. În plus, pot dezvolta și probleme de memorie executivă și de lucru, deși acestea nu afectează de obicei funcționarea zilnică (Harciarek & Kertesz, 2011).

4.3.4. Evaluare neuropsihologică

Evaluarea neuropsihologică oferă în prezent cea mai sensibilă și specifică metodă de a discrimina FTLD de alte demențe.

A fost sugerată o combinație de teste specifice care ar putea ajuta la diferențierea -cazurilor. Pacienții cu bvFTD obțin de obicei rezultate anormale la testul Digit Span Backward *(Scala Wechsler de Inteligență pentru Adulți, WAIS), testul Hayling de inhibare a răspunsului* și versiunea scurtă a *Bateriei de Cogniție Executivă și Socială* (Piguet *et al.,* 2011). Examinarea Mini- *Mental State (* MMSE) nu este în general sensibilă, în timp ce *Examinarea*

Cognitivă Adenbrooks pare să detecteze cel puțin 90% din cazurile incipiente. De asemenea, s-a sugerat că *Evaluarea Cognitivă Montreal* (MoCA), un test scurt dezvoltat pentru evaluarea formelor ușoare de demență, este o opțiune mai bună decât MMSE pentru evaluarea bvFTD (Freitas *et al.,* 2012).

Într-o meta-analiză realizată de Hutchinson și Mathias (2007), performanța cognitivă a fost comparată la probe cu boala Alzheimer (BA) și demență frontotemporală (FTD) pentru a identifica testele care au diferențiat cel mai bine între cele două afecțiuni. Din 115 teste, doar 19 au fost considerate utile pentru diagnosticul diferențial. Cu toate acestea, suprapunerea dintre aceste teste a fost semnificativă, ceea ce limitează utilitatea lor în contextul diagnosticului diferențial. Prin urmare, se consideră că și aceste teste cognitive ar trebui utilizate cu precauție și împreună cu alte informații diagnostice, cum ar fi istoricul medical, observațiile comportamentale, datele neuroimagistice și informațiile de la membrii familiei.

Întrucât pacienții adesea nu sunt conștienți de sine de boala lor , au fost elaborate diverse chestionare bazate pe rapoartele îngrijitorilor pentru a documenta simptomele, cum ar fi - *Inventarul de Neuropsihiatrie,* Inventarul *Comportamental Cambridge* și *Inventarul Comportamental Frontal* (Piguet *et al., 2011). Scala de Evaluare FTD (FRS)* a fost introdusă recent pentru monitorizarea progresiei bolii (Seelaar *et al.,* 2011).

Dificultatea de a identifica profiluri specifice de deficit cognitiv în bvFTD a dus la un interes sporit pentru aspectele cogniției sociale (teoria minții), recunoașterea emoțională și rezolvarea problemelor complexe, precum și pentru utilizarea unor sarcini ecologice valide. Cortexul frontal orbitomedial este crucial pentru performanța în aceste domenii. Identificarea și evaluarea funcțiilor cortexului orbitofrontal și ventromedial rămâne o provocare pentru neuropsihologi. Persoanele cu disfuncții în aceste regiuni pot prezenta performanțe normale pe baterii neuropsihologice standard, chiar dacă deficitele asociate cu aceste structuri pot avea consecințe interpersonale, ocupaționale și legale semnificative (Zald & Andreotti, 2010). Deoarece testele neuropsihologice tradiționale sunt insensibile la deteriorarea orbitomedială, în ultimii ani au fost dezvoltate sarcini care s-au dovedit a fi destul de sensibile la această deteriorare. Printre acestea, se remarcă cele care implică învățarea și adaptarea la schimbările de întărire (sarcini alternante, învățare inversă, inhibarea răspunsului , testul Wisconsin Card Sorting), sarcinile de luare a deciziilor (jocuri de noroc), sarcinile olfactive, unele tipuri de memorie, precum și interviurile și chestionarele (Zald & Andreotti, 2010). Având în vedere natura eterogenă a proceselor legate de regiunile frontale orbitomediale, se recomandă o caracterizare amplă a funcționării care implică diferite sarcini și procese (Zald & Andreotti, 2010).

Pe de altă parte, clasificarea variantelor APP se bazează pe evaluarea prezenței sau absenței anumitor caracteristici ale vorbirii și limbajului care implică diferite domenii: producție (gramatică, vorbire motorie , erori sonore, pauze în căutarea cuvintelor), repetiție, înțelegerea cuvintelor izolate sau a sintaxei, denumirea prin confruntare, cunoașterea

semantică (a obiectelor și persoanelor) și citire/ortografie. Deși o scurtă verificare de aproximativ 20 de minute poate fi suficientă pentru a clasifica diferitele subtipuri, o evaluare mai detaliată efectuată de un specialist este considerată mai fiabilă (Gorno-Tempini *et al.,* 2011).

Boala Parkinson și demența cu corpi Lewy

Boala Parkinson (BP) și demența cu corpi Lewy (DCL) sunt cele mai frecvente boli neurodegenerative după boala Alzheimer (BA).

În 1817, James Parkinson a descris simptomele „paraliziei tremurătoare", care ani mai târziu avea să devină cunoscută sub numele de boala Parkinson (BP). Aproape un secol mai târziu, în 1912, Heinrich Fritz Lewy a identificat agregate proteice care, în câțiva ani, s-a descoperit că se acumulează în substantia nigra și au devenit cunoscuți sub numele de corpi Lewy. Acești corpi Lewy au devenit semnul distinctiv al BP și al demenței cu corpi Lewy (DCL). În anii 1990, proteina alfa-sinucleină a fost identificată drept componenta principală a corpilor Lewy. De-a lungul anilor, BP și DCL au ajuns să fie cunoscute sub numele de sinucleinopatii și considerate manifestări diferite ale aceluiași spectru: demența cu corpi Lewy.

Corpii Lewy clasici, localizați în trunchiul cerebral, sunt incluziuni în citoplasma neuronilor, formate din agregate de diverse proteine filamentoase anormale (predominant α-sinucleină). Sunt sferici, cu diametrul de 8-30 μm, cu un centru eozinofil și hialin, benzi lamelare concentrice și un halou îngust și clar. Corpii Lewy corticali sunt, de asemenea, rotunzi, deși le lipsește haloul și sunt mai mici. Pe lângă sistemul nervos central, corpii Lewy au fost descriși și în sistemele nervoase periferic și autonom. Au fost găsiți și la persoane cu o îmbătrânire aparent normală și în alte boli neurodegenerative, cum ar fi boala Alzheimer. În secolul XXI , cercetătorii analizează dacă corpii Lewy sunt doar o măsură indirectă a mecanismelor degenerative care stau la baza bolii Parkinson și a demenței cu corpi Lewy.

5.1. Boala Parkinson

Boala Parkinson afectează una din fiecare o sută de persoane cu vârsta peste 60 de ani în țările industrializate și este considerată mai frecventă la bărbați decât la femei.

chiar de James Parkin , au evidențiat tremorul de repaus ca principal simptom al bolii:

Se caracterizează prin mișcări voluntare tremurânde, cu scăderea forței musculare, în părțile

corpului aflate în repaus. Există o tendință de înclinare a trunchiului înainte, pe măsură ce mersul se transformă brusc în alergare. La câțiva ani după aceste descrieri inițiale, Jean-Martin Charcot a observat că nu toți pacienții tremurau și a evidențiat prezența rigidității. În timp, s-au adăugat și alte simptome motorii și non-motorii, cum ar fi afectarea cognitivă sau chiar apariția demenței, prezente în aproximativ 30% din cazuri.

De-a lungul anilor, asocierea bolii Parkinson (BP) cu disfuncția motorie cauzată de degenerarea extrapiramidală a sistemului nigrostriatal sau, cu alte cuvinte, a proiecțiilor dopaminergice de la substantia nigra (un nucleu situat în mezencefal) la neostriat (parte a ganglionilor bazali formați de nucleul caudat și putamen) a devenit, de asemenea, mai ferm stabilită. Astăzi, este recunoscută și implicarea altor structuri și rețele neuronale.

5.1.1. Aspecte clinice și diagnostice

Boala Parkinson (BP) este în primul rând o afecțiune multifactorială. Doar într-o minoritate de cazuri există gene specifice ale căror mutații cauzează BP. Majoritatea cazurilor corespund cu ceea ce se numește BP sporadică, adică fără antecedente familiale. Studii recente arată că gena glucocerebrozidazei (GBA) este unul dintre cei mai comuni și mai puternici factori de risc genetic pentru BP sporadică (Morley și Hurtig, 2010). Alte studii multicentrice au indicat, de asemenea, variante ale genelor alfa-sinucleină (SNCA) și ale *proteinei tau asociate cu microtubulii (* MAPT), printre altele, ca factori de risc genetic pentru BP (Leverenz *et al., 2009). Pe lângă factorii de risc genetici,* au fost descriși și alții, cum ar fi expunerea la neurotoxine și pesticide din mediul înconjurător (Morley și Hurtig, 2010). În prezent , putem afirma că există un interes tot mai mare pentru factorii de risc din mediul înconjurător.

Afectarea motorie a bolii Parkinson (BP) este caracterizată prin patru semne: bradikinezie, tremor de repaus, rigiditate și instabilitate posturală. De asemenea, se prezintă cu un debut asimetric și un răspuns bun la levodopa (un precursor al dopaminei administrat ca medicament, deoarece dopamina nu poate traversa bariera hematoencefalică). În prezent, diagnosticul de BP posibilă sau probabilă se bazează exclusiv pe criterii clinice. Examenul neuropatologic care demonstrează atrofie sau pierdere celulară semnificativă la nivelul substanței negre este necesar pentru un diagnostic definitiv al BP la pacienții cu diagnostic clinic de BP posibilă sau probabilă (Leverenz *et al.,* 2009).

Diagnosticul diferențial include tremorul esențial sau distonic și parkinsonismul asociat cu agenți exogeni, cum ar fi medicamentele care blochează receptorii dopaminei. Parkinsonismul de origine vasculară poate, de asemenea, imita boala Parkinson (PD), deși în acest caz răspunde de obicei mai puțin bine la levodopa și este asociat cu afectarea membrelor inferioare și apraxia mersului. În plus, există boli cu parkinsonism atipic datorat deficitului de dopamină în striat, dar fără dovezi ale patologiei cu corpi Lewy, cum ar fi atrofia multisistemică , paralizia supranucleară progresivă și degenerarea corticobazală, care vor fi discutate în capitolul următor (Brooks, 2010).

Marea majoritate a pacienților cu boala Parkinson (BP) prezintă, de asemenea, simptome non-motorii, inclusiv simptome senzoriale, autonome, cognitiv-comportamentale și legate de somn, care pot fi prezente în momentul diagnosticării și pot afecta gradul de dizabilitate. Într-un studiu multicentric, excluzând afectarea cognitivă, cele mai frecvente simptome non-motorii în BP s-au dovedit a fi psihiatrice (68%), urmate de oboseală (58%), dureri de picioare (38%), insomnie (37%), probleme urinare (35%), salivație excesivă (31%) și dificultăți de concentrare (31%). Durerea, oboseala și simptomele psihiatrice sunt semnificativ mai frecvente la femei decât la bărbați. Impactul ridicat al acestor simptome comorbide a determinat *Subcomitetul pentru Standarde de Calitate al Academiei Americane de Neurologie* să emită o serie de ghiduri în 2010 pentru gestionarea simptomelor non-motorii în BP (Morley & Hurtig, 2010).

Odată cu revizuirea recentă a *Scalei Unificate de Evaluare a Boalei Parkinson* (UPDRS) dezvoltată de *Societatea pentru Tulburări de Moviment* (MDS-UPDRS), severitatea simptomelor motorii și non-motorii din boala Parkinson poate fi cuantificată. Un alt instrument utilizat în mod obișnuit este scala Hoehn și Yahr, care cuantifică stadiul bolii, de la absența simptomelor până la necesitatea unui scaun cu rotile și dependența totală. Scala Schwab și England este un alt instrument pentru evaluarea capacității funcționale.

Există dovezi convingătoare că procesul neurodegenerativ al bolii Parkinson începe cu mulți ani înainte de debutul manifestărilor motorii. Estimările inițiale bazate pe descoperiri neuropatologice și neuroimagistice privind afectarea substanței negre și disfuncția dopaminei striate au sugerat o perioadă preclinică de 5 până la 6 ani. Cu toate acestea, dovezi mai recente ale prezenței corpilor Lewy în alte populații neuronale sugerează că faza preclinică poate fi mult mai lungă. Studiile epidemiologice ale manifestărilor non-motorii, cum ar fi constipația, tulburările de anxietate , tulburările de somn REM *(mișcări rapide ale ochilor) ,* modificările comportamentale și anemia, sugerează că perioada preclinică se extinde cu cel puțin 20 de ani înainte de apariția manifestărilor motorii. De asemenea, afectarea olfactivă și depresia pot preceda debutul manifestărilor motorii, deși în aceste cazuri, simptomele motorii apar mai rapid . Unii autori postulează că mecanismele patogene pot începe chiar și în perioada prenatală. Astfel, unii pacienți cu boala Parkinson se pot naște cu un număr mai mic de neuroni dopaminergici (și non-dopaminergici) ca urmare a unor anomalii genetice sau de altă natură care apar în perioada prenatală sau perinatală.

Boala Parkinson nu progresează liniar, ci pare să urmeze o progresie exponențială, mai pronunțată în cazurile cu debut precoce. Aceasta înseamnă că la pacienții mai tineri, deteriorarea clinică este mai graduală și se accelerează atunci când se atinge stadiul avansat, devenind comparabilă cu cazurile cu debut tardiv. În ultimii ani de viață, pacienții cu Parkinson vor prezenta același declin clinic și patologic, indiferent de vârsta la care a debutat boala lor (Kehagia *et al.,* 2010).

Tratamentul cu medicamente precursoare și agoniste ale dopaminei oferă o ameliorare semnificativă și relativ durabilă a simptomelor motorii ale bolii Parkinson (BP) la majoritatea pacienților. Cu toate acestea, prezența fluctuațiilor motorii, a diskineziei sau a tremorului

refractar la medicație duce uneori la introducerea unor tratamente alternative, cum ar fi stimularea cerebrală profundă a globus pallidus interna sau a nucleului subtalamic. Dintre toți pacienții cu BP, doar aproximativ 10-15% sunt candidați pentru stimulare. În plus, beneficiile trebuie cântărite în raport cu riscul de efecte secundare, cum ar fi creșterea numărului de căderi și a disfuncției cognitive. Revizuirea Cochrane din 2012 a concluzionat că, în cazul BP cu demență (BP-D), există dovezi care susțin utilizarea inhibitorilor de colinesterază, având în vedere impactul lor pozitiv asupra evaluării globale, funcției cognitive, comportamentului și activităților vieții de zi cu zi. Cu toate acestea, Sfântul Graal al terapiei în bolile neurodegenerative este dezvoltarea de medicamente care întârzie sau opresc progresia bolii: neuroprotecția. În cazul bolii Parkinson (BP), au fost propuși agenți precum creatina, coenzima Q10 sau utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) care pot reduce riscul de BP cu 15%, posibil prin inhibarea mecanismelor neuroinflamatorii. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a consolida aceste progrese (Morley și Hurtig, 2010).

5.1.2. Neuropatologie și neuroimagistică

Deși această secțiune analizează în principal dovezile implicării sistemului nervos central bazate pe descoperiri neuropatologice și neuroimagistice, este important de menționat că în sinucleionopatiile precum boala Parkinson, depozitele de α-sinucleină se pot forma mai întâi în sistemul nervos enteric (o parte a sistemului nervos autonom care controlează direct - sistemul digestiv). Mecanismul prin care boala se răspândește este încă neclar: ar putea începe în intestin și se poate răspândi la creier prin intermediul nervului vag, dar există și alte posibilități.

A) Neuropatologie

Pentru a ne putea mișca membrele lin și eficient, putamenul și globus pallidusul intern trebuie să primească cantitatea adecvată de dopamină de la substantia nigra. Deși se știe că sunt implicați și alți neurotransmițători, boala Parkinson este încă caracterizată prin atrofia pars compacta a substantia nigra din cauza pierderii semnificative a neuronilor dopaminergici în stadii relativ incipiente ale bolii, scăderea dopaminei striatale și prezența incluziunilor intraneuronale cunoscute sub numele de corpi Lewy (Leverenz *et al.,* 2009).

Acumularea de corpi Lewy în citoplasmă și de α-sinucleină în neurite sau extensii somatice (cum ar fi dendritele sau axonii) a condus la propunerea binecunoscutelor stadii Braak, conform cărora boala urmează o secvență previzibilă de șase stadii. Aceasta începe în bulbul olfactiv și/sau nucleul motor dorsal al nervilor glosofaringian și vag, progresând spre amigdală și substanța neagră, moment în care, conform propunerii, apar simptome motorii. Ulterior, cortexul temporal este afectat, culminând în stadiile ulterioare cu implicarea altor zone corticale. Deși aceste stadii au fost confirmate de numeroase studii, nu s-a demonstrat

nicio corelație cu severitatea clinică și durata parkinsonismului și nici măcar cu scăderea dopaminergică a striatumului.

În procesul normal de îmbătrânire, se observă o scădere a inervației dopaminergice striatale. Între 25 și 75 de ani, pierdem aproximativ

33% din această inervație se pierde. În boala Parkinson (BP), pierderile depășesc adesea 50-80%. Se estimează că semnele și simptomele specifice BP apar atunci când aproximativ 50% dintre neuronii dopaminergici au fost deja distruși, cu o reducere de 80% a putamenului posterior. Această pierdere pare a fi legată de bradikinezie și rigiditate, dar nu de tremor, așa că este posibil ca tremorul să nu fie o consecință directă a degenerării nigrostriatale (Brooks, 2010).

Modelul explicativ clasic al bolii Parkinson (BP) se referea la un dezechilibru între două căi antagoniste care leagă ganglionii bazali de cortexul motor: calea directă, care stimulează mișcarea, și calea indirectă, care o inhibă. De la crearea acestui model standard, numeroase descoperiri au impus dezvoltarea unor explicații alternative, cum ar fi o capacitate scăzută de a selecta și executa mișcări specifice . Aceste și altele explicații sugerează că, în BP, diverse mecanisme afectează fluxul normal de informații prin ganglionii bazali.

Manifestările bolii Parkinson (BP) nu se limitează la implicarea căilor dopaminergice. A fost descrisă și implicarea căilor noradrenergice din cauza leziunilor la nivelul locus coeruleus și a pierderii neuronilor serotoninergici. Numeroase studii evidențiază reducerea activității colinergice în BP, cu prezența corpilor Lewy și chiar a plăcilor senile și a încurcăturilor neurofibrilare (Kehagia *et al.,* 2010; Leverenz *et al.,* 2009).

Implicarea altor neurotransmițători alături de dopamină a fost legată de declinul cognitiv observat la unii pacienți cu boala Parkinson (BP), iar în cazul căilor colinergice, în special de dezvoltarea demenței. Deficitele de acetilcolină datorate degenerării trunchiului cerebral și apariția corpilor Lewy în prozencefalul bazal și în căile colinergice ascendente pot fi mai pronunțate la pacienții cu BP-D decât la pacienții cu BP fără demență sau cu boala Alzheimer. S-a sugerat că riscul de demență în BP crește odată cu extinderea corpilor Lewy și cu reducerea activității colinergice în cortex. Cu toate acestea, se observă că debutul declinului cognitiv fără demență sau chiar primele semne de demență pot fi evidente înainte de observarea degenerescenței colinergice în cortex (Caballol *et al.,* 2007; Kehagia *et al.,* 2010; Leverenz *et al.,* 2009).

B) Neuroimagistică

demonstrarea histologică a incluziunilor intraneuronale ale corpilor Lewy în pars compacta a substanței negre, iar o astfel de demonstrare este în mod evident impracticabilă la pacienții vii. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) convențională ponderată T1 și T2 nu arată clar atrofia la nivelul substanței negre (vezi Figura 5.1) și, prin urmare, nu este utilă

pentru diagnostic. Volumetria IRM ponderată T1 nu reușește, de asemenea, să detecteze reducerea substanței negre, posibil din cauza dificultății de a defini limitele pars compacta a acestui nucleu (Brooks, 2010).

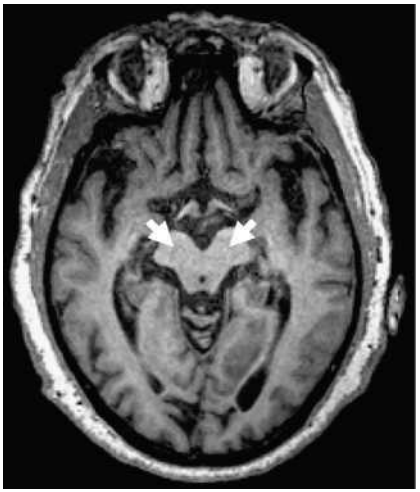

Figura 5.1. Substanța neagră mezencefalică a unui pacient cu Parkinson la imagistica prin rezonanță magnetică ponderată T1.

Utilizarea imagisticii cu tensor de difuzie *(* DTI) pentru a determina anizotropia fracțională regională în substantia nigra ar putea reprezenta un potențial progres. Așa cum s-a discutat în Capitolul 2, anizotropia se referă la proprietatea de difuzie a apei în țesutul cerebral: apa difuzează izotrop, în toate direcțiile, în zone precum cortexul, dar anizotrop în axoni, unde difuzia are loc de-a lungul dimensiunii longitudinale a axonului. Tracturile foarte dense prezintă un grad mai mare de anizotropie, sau *anizotropie fracțională (FA),* în timp ce materia cenușie are un grad mai mic în comparație cu materia albă. Folosind valoarea FA în partea caudală a substantia nigra, unele studii au reușit să distingă pacienții cu boala Parkinson (BP) de voluntarii sănătoși cu o sensibilitate (capacitatea de a detecta prezența bolii) și o specificitate (capacitatea de a detecta absența bolii) de 100% (Brooks, 2010). Dacă este confirmată în cohorte mari de pacienți cu BP, DTI ar putea fi utilă în susținerea diagnosticului bolii.

O altă tehnică promițătoare este sonografia transcraniană, care poate identifica modificări ale substanței negre, cum ar fi creșterea nivelului de fier, înainte ca parkinsonismul să se manifeste clinic. În acest caz, valoarea sa nu constă atât în diagnostic, cât în detectarea susceptibilității la boala Parkinson (BP). Ideea de a avea tehnici care identifică persoanele cu

risc este deosebit de interesantă, având în vedere că, uneori, terapiile sunt aplicate prea târziu pentru a încetini sau opri progresia neurodegenerării. În acest sens, s-au căutat în mod activ biomarkeri moleculari din sânge, lichidul cefalorahidian și urină pentru a detecta BP premotorie sau subclinică, dar până în prezent nu s-au obținut rezultate concludente . Alți - biomarkeri cerebrali în BP implică utilizarea tehnicilor de neuroimagistică, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și tomografia cu emisie cu un singur foton *(* SPECT).

PET-ul cu fluorodopă poate vizualiza sinteza dopaminei în terminațiile nervoase nigrostriatale , iar SPECT poate observa transportorii presinaptici de dopamină. Aceste metode prezintă sensibilitate și specificitate pentru detectarea patologiei presinaptice în neuronii substantia nigra și în proiecțiile striatale ale acestora. Astfel, funcția dopaminergică presinaptică normală, determinată prin PET sau SPECT, la o persoană suspectată de a dezvolta boala Parkinson (din cauza antecedentelor familiale, hiposmiei sau tulburării de comportament în somnul REM) ar putea indica un prognostic bun (Morley și Hurtig, 2010).

Într-adevăr, diverse tehnici de neuroimagistică sunt utile în faza de diagnostic a bolii Parkinson (BP) și în faza pre-asimptomatică. În plus, neuroimagistica este utilă și pentru determinarea progresiei BP. Prin studii volumetrice, în cazurile de BP-D, a fost descrisă atrofia girusului cingular anterior, a hipocampului și a talamusului, precum și pierderea de volum în zonele corticale asociative, pe măsură ce demența progresează. Atrofia cerebrală globală a fost constatată și în BP-D, în special în cortexul frontal, temporal și occipital, precum și în regiunile subcorticale. În acest sens, s-a înregistrat o pierdere anuală de 0,31% din volumul creierului la pacienții cu BP (similară cu cea observată la persoanele vârstnice sănătoase), în timp ce în BP-D pierderea este de 1,12%, apropiindu-se de 2% înregistrat în boala Alzheimer (Brooks, 2010). De fapt, pierderea difuză a substanței cenușii poate fi un predictor al afectării cognitive în BP (Kehagia *et al.* , 2010).

5.1.3. Neuropsihologie

Persoanele diagnosticate cu boala Parkinson (BP) au o probabilitate de două ori mai mare de a dezvolta insuficiență cognitivă ușoară (MCI) decât persoanele sănătoase. Între 20% și 57% dintre pacienți prezintă declin cognitiv în primii 3 până la 5 ani de la diagnosticarea BP. Deficitele de flexibilitate cognitivă, planificare, memorie de lucru și învățare apar la începutul bolii și sunt foarte similare cu cele observate la pacienții cu leziuni ale lobului frontal. Aceste manifestări au caracterizat în mare măsură sindromul frontostriatal, în care sistemele catecolaminergice, în special sistemul dopaminergic, sunt predominante . Astfel, profilul asociat clasic cu BP a fost MCI de tip frontostriatal secundar disfuncției dopaminergice. Cu toate acestea, așa cum a fost analizat de Kehagia *și colab.* (2010), astăzi, este recunoscută o eterogenitate semnificativă a deficitelor cognitive la pacienții cu BP, care pot fi asociate nu numai cu disfuncția dopaminergică, ci implică și sistemele colinergice și chiar noradrenergice. Recent, *Grupul de Lucru al Societății pentru Tulburări de Mișcare* a propus criterii de diagnostic pentru afectarea cognitivă ușoară în boala Parkinson (Litvan *și colab.,* 2012). Conform acestor criterii, clasificarea subtipului de afectare cognitivă ușoară este opțională,

deși trebuie menționat că subtipul non-amnestic cu un singur domeniu este cel mai frecvent în boala Parkinson. Utilitatea acestei clasificări a fost subiect de dezbatere în literatura de specialitate.

Prevalența demenței în populația generală este de 2-3%. În boala Parkinson (BP), prevalența demenței este de 20-40% (Litvan *și colab.,* 2012). Persoanele cu BP au o probabilitate de 2 până la 6 ori mai mare de a dezvolta demență decât persoanele sănătoase (Caballol *și colab.,* 2007). Studiile longitudinale arată o prevalență a demenței de 52% la 4 ani de urmărire și de 60% la 12 ani (Leverenz *și colab.* , 2009), până la punctul în care demența poate fi „inevitabilă" după 20 de ani de boală (Morley și Hurtig, 2010).

Principalii factori de risc pentru dezvoltarea demenței precoce în boala Parkinson sunt vârsta, severitatea simptomelor motorii (în special tulburările posturale și de mers), afectarea cognitivă ușoară și prezența halucinațiilor vizuale (Aarsland și Kurz, 2010).

Studiile timpurii au considerat că demența secundară bolii Parkinson (BP) este subcorticală, caracterizată prin bradifrenie și rigiditate cognitivă . Astăzi, datorită experților în BP și demență din cadrul *Grupului de Lucru al Societății pentru Tulburări de Moviment ,* există un consens asupra faptului că profilul BP-D afectează două sau mai multe domenii cognitive. Deficitele posibile includ fluctuații ale atenției, disfuncție executivă și afectări ale rechemării libere și ale funcției vizuospațiale. Funcțiile limbajului de bază sunt prezervate (Emre *et al.,* 2007). Este considerată o demență cu debut insidios și evoluție progresivă. În ciuda acestui consens, rămâne neclar dacă faza de demență este o exacerbare a acelorași mecanisme care produc declin cognitiv la pacienții fără demență, o tulburare clinică distinctă sau o interacțiune între BP și vârstă. Baza fiziopatologică și neurobiologică exactă a demenței asociate cu BP nu este pe deplin înțeleasă. S-a propus că aceasta se dezvoltă probabil datorită extinderii corpilor Lewy dincolo de locația lor tipică în trunchiul cerebral, afectând sistemul limbic și neocortexul. Totuși, nu toți indivizii cu afectare difuză a corpilor Lewy dezvoltă demență. În plus, în unele cazuri, demența apare într-un stadiu incipient, ceea ce a fost legat și de prezența modificărilor histologice asociate cu boala Alzheimer sau chiar de prezența patologiei vasculare (Caballol *et al.,* 2007).

A) Atenția

Există tot mai multe dovezi că deficitul de atenție este un simptom cognitiv clar în boala Parkinson (BP) (Bothe *și colab.,* 2010). În stadiile incipiente ale bolii , se observă dificultăți în capacitatea de a comuta între modalități sau clase de stimuli pe baza feedback-ului *(schimbare de seturi)* (Kehagia *și colab., 2010). Cu toate acestea, nu se observă nicio afectare în alte tipuri de atenție, mai elementare. Sarcinile simple de atenție verbală, măsurate prin testul de întindere a degetelor,* sunt păstrate în BP , chiar și la majoritatea pacienților aflați în stadii avansate ale bolii.

Pacienții cu sindrom de Parkinson (PD-D) prezintă fluctuații cognitive, în special în ceea

ce privește atenția, similare cu cele descrise în cazul sindromului de leucocitoză-leucocitoză (D-CL). Comparativ cu boala Alzheimer, PD-D prezintă performanțe mai bune în ceea ce privește memoria, dar este asociat cu deficite mai mari în sarcinile de atenție și timp de reacție (Bothe *et al.,* 2010; Caballol *et al.,* 2007).

La pacienții cu boala Parkinson (BP), în special dacă au dezvoltat demență, se observă o pierdere a eficienței în procesarea informațiilor . În altă parte a acestei discuții, se menționează că menținerea acestei eficiențe necesită păstrarea nu numai a atenției, ci și a vitezei de procesare, printre alte funcții. În ceea ce privește viteza de procesare, cele mai slabe performanțe în ceea ce privește timpul de reacție și sarcinile de luare a deciziilor se observă la pacienții cu BP care au dezvoltat demență.

B) Funcții executive

În boala Parkinson (BP) cu și fără demență, au fost descrise deficiențe în diverse componente ale funcției executive, cum ar fi planificarea, memoria de lucru, flexibilitatea cognitivă, abstractizarea și fluența verbală. Deficiența în formarea conceptelor și sindromul disexecutiv sunt mai severe atunci când BP este asociat cu demența. Alte deficiențe disexecutive, cum ar fi comportamentul imitativ sau de utilizare, sunt rareori observate în contextul BP (Bothe *și colab.,* 2010).

Disfuncția executivă în stadiile incipiente ale declinului cognitiv în boala Parkinson este foarte frecventă și bine documentată, dar nu este nici universală, nici uniformă ; pacienții au profiluri diferite de declin, cu risc și rată de progresie variabile către demență. Baza acestei eterogenități este neclară, dar ar putea fi explicată parțial prin pierderea dopaminergică inegală în ganglionii bazali, denumită „ipoteza supradozajului cu dopamină ”, descrisă de Kehagia *și colab.* (2010). Acești autori analizează dovezile conform cărora tratamentul pentru creșterea nivelului de dopamină îmbunătățește unele funcții precum flexibilitatea cognitivă, capacitatea de schimbare, răspunsul inhibitor și memoria de lucru, dar agravează alte aspecte cognitive, cum ar fi impulsivitatea și învățarea inversă . sau capacitatea de luare a deciziilor. Îmbunătățirea aspectelor cognitive care depind de sistemul frontostriatal dorsal este însoțită de efecte secundare asupra funcțiilor cognitive care depind de sistemul dopaminergic ventral, în special nucleul accumbens și sistemele frontostriatale asociate, cum ar fi cortexul orbitofrontal.

Aceiași autori propun o altă posibilă explicație pentru heterogenitatea executivă, considerând că boala Parkinson afectează diverse sisteme neurotransmițătoare pe lângă sistemul nigrostriatal. Dezechilibrul noradrenergic ar putea contribui la diferențe în funcționarea executivă, la fel cum deficitele colinergice frontale ar putea contribui la declinul cognitiv precoce în cursul bolii. La explicația care implică sistemele neurotransmițătoare, am putea adăuga apariția modificărilor neurodegenerative, cum ar fi prezența corpurilor Lewy în cortex.

C) Percepția

La pacienții cu boala Parkinson fără demență, au fost descrise atât deficite vizuoperceptive și vizuo-spațiale (în percepția fețelor și a liniilor), cât și deficite vizuoconstructive (Caballol *et al.,* 2007). Atunci când este prezentă demența, există o discriminare vizuală, o percepție a obiectelor și abilități vizuoconstructive mai slabe (Bothe *et al.,* 2010).

Deficitele vizuosenzoriale și vizuospațiale sunt observate mai frecvent la persoanele cu halucinații vizuale. Prezența halucinațiilor vizuale prezice, de asemenea, un declin cognitiv rapid și apariția demenței în boala Parkinson (Kehagia *et al.,* 2010). Halucinațiile vizuale sunt prezente la aproximativ 14% dintre persoanele cu boala Parkinson fără demență și la 54% dintre persoanele cu boala Parkinson-D. Halucinațiile, în principal vizuale, sunt unul dintre cele mai frecvente simptome psihotice în boala Parkinson-D. Acestea implică în principal viziuni ale oamenilor și animalelor. În unele cazuri de boala Parkinson-D, aceste halucinații duc la sindromul Capgras, în care pacienții cred că o persoană (de obicei o rudă apropiată) a fost înlocuită de un impostor (Bothe *et al.* , 2010). (2010) consideră că prezența sindromului Capgras în faza de diagnostic a demenței poate fi utilă, deoarece permite distingerea cu specificitate de 100% între pacienții cu boala Parkinson fără demență și cei cu boala Parkinson-D. Halucinațiile vizuale sunt asociate în principal cu prezența corpurilor Lewy în cortex (Kehagia *et al.,* 2010).

Pe lângă deficitele de percepție vizuală, afectarea olfactivă este o caracteristică binecunoscută a bolii Parkinson. Examinările neuropatologice postmortem arată că anosmia, sau incapacitatea de a detecta mirosurile, este asociată cu prezența corpilor Lewy. Densitatea corpilor Lewy din girusul cortical și cingular este mai mare la persoanele cu anosmie. De asemenea, a fost legată, printre alți factori, de niveluri crescute de dopamină în bulbul olfactiv al pacienților cu Parkinson (Metzler-Baddeley, 2007).

D) Memoria

Pacienții cu boala Parkinson prezintă deficite în reamintirea verbală întârziată și în memoria pe termen scurt, în timp ce recunoașterea informațiilor prezentate anterior , memoria la distanță și efectul de primat *sunt* de obicei prezervate. Caracteristicile amnezice în boala Parkinson par a fi independente de sistemul dopaminergic și legate de deficitele colinergice, chiar și în absența demenței (Kehagia *et al.,* 2010) . Pacienții cu boala Parkinson-D prezintă o afectare mai mare în procesul de codificare decât pacienții cu boala Parkinson fără demență și au abilități de reamintire întârziată mai slabe, deși beneficiază și de recunoaștere și adesea au memoria la distanță prezervată și efectul de primat (Bothe *et al.,* 2010).

Spre deosebire de ceea ce se întâmplă în alte demențe, afectarea memoriei nu este simptomul predominant în boala Parkinson-D (Caballol *și colab.,* 2007). Analiza performanței memoriei, pe lângă alte caracteristici, poate fi crucială în detectarea prezenței bolii Alzheimer

sau a demenței vasculare concomitente cu boala Parkinson (vezi Tabelul 5.1) (Bothe *și colab.,* 2010).

Tabelul 5.1. Caracteristici neuropsihologice care cresc probabilitatea bolii Alzheimer sau a demenței vasculare concomitent cu boala Parkinson

Boala Alzheimer		*Demență vasculară*
		Afectare mai mare a memoriei pe termen scurt
• Alterarea codificării	<	Predominanța labilității emoționale *(vezi* - râsul sau plânsul *lor patologic)*
• Deficit de dezorientare, fără afectare severă a atenției		» Încetinire mai mare
• Nicio îmbunătățire a amintirii cu indicii sau recunoaștere		Diferențe în periodicitatea fluctuațiilor
• Niciun efect de primat	<	Prezența simptomelor afazice
• Deficiență de memorie la distanță cu gradient		
• Prezența simptomelor afazice		

E) Limbă

În boala Parkinson (BP), limbajul este prezervat, cu excepția fluenței verbale. Astfel, afectarea limbajului în BP apare în principal în contextul funcțiilor executive. Fluența verbală semantică este mai afectată decât fluența fonetică , iar dificultățile apar cu substantivele de acțiune (verbe) mai degrabă decât cu substantivele complementare. În BP-D, limbajul de bază este prezervat, deși pacienții pot prezenta anomie și dificultăți de înțelegere a propozițiilor complexe. Deficitul de fluență verbală este mai sever decât la pacienții cu boala Alzheimer (Caballol *et al.,* 2007). Deși semnele clinice ale afaziei sunt rare, afectarea limbajului devine mai evidentă pe măsură ce boala progresează.

F) Alte aspecte emoționale și comportamentale

Complicațiile neuropsihiatrice, cum ar fi depresia, apatia sau chiar psihoza, pot însoți simptomele motorii și cognitive ale pacienților cu boala Parkinson (BP). Prevalența și intensitatea acestora cresc pe măsură ce boala progresează, astfel încât peste 80% din cazurile de BP-D prezintă cel puțin unul dintre aceste simptome. Cu toate acestea, este dificil să se facă distincția între pacienții cu și fără demență pe baza exclusivă a modificărilor emoționale sau comportamentale.

Depresia poate fi prezentă la aproape jumătate dintre pacienții cu boala Parkinson (BP) sau chiar mai mult în cazurile de BP-D. Aceste simptome pot avea o componentă reactivă, dar se consideră că în majoritatea cazurilor au mecanisme fiziopatologice comune cu tulburarea neurologică și pot fi prezente chiar înainte de apariția simptomelor motorii. Apatia, care ar putea fi definită ca indiferență față de mediu și față de stările fizice și emoționale, este prezentă în 17% din cazurile de BP și la 54% dintre pacienții cu BP-D. În BP-D au fost descrise răspunsuri patologice și disproporționate la râs și plâns, care sunt interpretate mai mult ca incontinență emoțională decât ca labilitate emoțională, mai tipică demenței vasculare subcorticale (Bothe *et al.,* 2010).

G) Evaluare neuropsihologică

În evaluarea neuropsihologică a bolii Parkinson (BP), se recomandă în general utilizarea testelor care minimizează solicitările motorii. În acest sens, Scala *pentru Rezultate în Cogniția Bolii Parkinson* conține itemi legați de funcțiile afectate în BP și care nu sunt influențate de motricitatea fină. Atunci când pacienții sunt tratați cu levodopa și prezintă fluctuații motorii sau binecunoscutul *efect on-off,* se recomandă luarea în considerare a acestui aspect și evaluarea lor în starea lor motorie optimă , sau starea *„on”* . De asemenea, trebuie luat în considerare faptul că prezența caracteristicilor psihotice sau a depresiei severe poate afecta performanța și, în aceste cazuri, pacienții trebuie reevaluați atunci când simptomele se ameliorează (Litvan *et al.,* 2012).

Atunci când o evaluare neuropsihologică cuprinzătoare nu este fezabilă, se utilizează instrumente precum cele propuse pentru deficiența cognitivă ușoară de către *Movement Disorder Society Task Force* , inclusiv *scala de evaluare a demenței Mattis* , standardizată în spaniolă. Această scală este considerată mai apreciată decât clasicul Mini -*Mental State Examination (* MMSE) (Caballol *et al.,* 2007; Litvan *et al.,* 2012). În ultimii ani, au apărut alternative la MMSE, cum ar fi *Parkinson's Mini-Mental State Examination* (MMSE) și recent validatul *Parkinson's Disease Dementia Short-Screen.*

Evaluarea neuropsihologică cuprinzătoare propusă pentru diagnosticarea deficienței cognitive ușoare (MCI) sau a tulburării depresive (PD-D) include, în general, teste de atenție, memorie de lucru

, funcție executivă, abilități vizuospațiale, memorie pe termen lung cu recunoaștere și limbaj. Tabelul 5.2 enumeră câteva dintre testele propuse pentru evaluarea MCI în MP (Litvan *et al.,* 2012), majoritatea putând fi utilizate în populația spaniolă.

Tabelul 5.2. Exemple de teste pentru diagnosticarea deficienței cognitive ușoare în boala Parkinson

Domeniul cognitiv	*Test*
Atenția și memoria de lucru	• Litere și cifre (WAIS) • Cheia numerelor (WAIS) sau sarcini de substituție similare • Test de realizare a traseelor • Interval de cifre • Testul Stroop
Funcția executivă	• Test de sortare a cărților din Wisconsin (sau modificat) • Turnul Londrei sau Șosetele din Cambridge (CANTAB) • Sarcini de fluență verbală: litere, categorii sau sarcini de fluență alternantă • Test de desenare a ceasului
Funcția vizuospațială	• Testul de orientare a liniei • Testul de organizare vizuală Hooper • Copie a ceasului
Memorie	• Teste de învățare a listelor de cuvinte cu reamintire și recunoaștere în culoarea mov, cum ar fi testul de învățare verbală auditivă Rey , testul de învățare verbală California, testul de învățare verbală Hopkins și testul de memorie selectivă • Teste de reamintire a textului, cum ar fi subtestul de memorie logică al scalelor Wechsler sau subtestul Rivermead Behavioral Memory Test • Test scurt de memorie vizuospațială - revizuit
Limbă	• Asemănări (WAIS) • Teste de confruntare vizuală, cum ar fi Testul de denumire din Boston (sau forma abreviată) sau Testul de denumire gradată

Abrevieri: CANTAB, *baterie automată de teste neuropsihologice Cambridge;* WAIS, *scala Wechsler de inteligență pentru adulți.*

Recent a fost creată o nouă scală cognitivă specifică , care își propune să acopere diferitele profiluri neuropsihologice prezente în boala Parkinson. *Scala de evaluare cognitivă a bolii Parkinson* este prezentată ca o alternativă promițătoare la scalele care se concentrau exclusiv pe afectarea frontosubcorticală clasică.

Evaluarea neuropsihologică va fi completată de înregistrarea oricăror modificări emoționale și comportamentale care pot însoți declinul cognitiv. Instrumente precum Inventarul Neuropsihiatric, utilizat pe scară largă în cercetare, pot fi foarte utile pentru realizarea acestui interviu . În practica clinică, versiunea prescurtată poate fi mai ușor de utilizat (Caballol *și colab.,* 2007).

În Capitolul 9 vom discuta dovezile actuale privind reabilitarea neuropsihologică aplicată, printre altele, tulburării de Parkinson.

5.2. Demența cu corpi Lewy

D-CL a fost considerată o tulburare parkinsoniană atipică. Până la 5% din populația generală suferă de D-CL, iar până la 30% dintre persoanele cu demență o au (Kovari *și colab.,* 2009). Afectează în principal bărbații cu vârsta cuprinsă între 70 și 75 de ani.

Recunoașterea D-CL ca entitate diagnostică distinctă de PD-D și chiar de Alzheimer este relativ recentă. Diagnosticul său este dificil, iar pacienții cu D-CL sunt adesea supuși diverselor diagnostice și tratamente înainte ca afecțiunea lor să fie identificată definitiv.

5.2.1. Aspecte clinice și diagnostice

Factorii de risc genetici pentru D-CL sunt similari cu cei descriși pentru BP. Ca și în BP, în D-CL au fost identificate mutații în gene precum gena SNCA, existând, de asemenea, tot mai multe dovezi ale implicării genei GBA. D-CL are, de asemenea, un genotip comun cu BA, deoarece unele variante de gene legate de depozitele de amiloid, cum ar fi genele ApoE și butirilcolinesterază *(* BuChE), par să contribuie la patologia și evoluția clinică a bolii (Aarsland *et al.,* 2009).

propunerea de consens revizuită la care a ajuns *Consorțiul pentru Demență cu Corpi Lewy* și sintetizate în Tabelul 5.3 (McKeith *și colab.,* 2005).

Faptul că nu este necesar să se întrunească toate simptomele cardinale sau sugestive enumerate în Tabelul 5.3 înseamnă că, de exemplu, boala Parkinson (BP) poate fi diagnosticată fără un istoric clinic de parkinsonism, așa cum se întâmplă în cel puțin 25% din cazuri (McKeith, 2007). Atunci când parkinsonismul este prezent în momentul manifestării demenței, devine foarte dificil să se facă distincția între BP și boala Parkinson (BP), având în vedere că modelul neuropatologic și profilul clinic sunt foarte similare. Într-atât de mult, încât criteriile de diagnostic includ o secțiune referitoare la secvența temporală a simptomelor parkinsonismului în raport cu simptomele demenței. Această secțiune stabilește că BP trebuie diagnosticată atunci când demența apare înainte sau în același timp cu parkinsonismul și limitează termenul BP la acele cazuri de demență care apar atunci când BP este deja bine

stabilită. În domeniul clinic, se consideră că, atunci când există îndoieli cu privire la aplicarea acestei secvențe temporale, poate fi util să se utilizeze termeni generici , cum ar fi boala cu corpi Lewy.

Tabelul 5.3. Criterii revizuite pentru diagnosticul clinic al demenței cu corpi Lewy

Criterii	*Detalii*
Simptomul central	• Declin cognitiv progresiv care interferează cu funcționarea socială și ocupațională: demență
Simptome cardinale (2 pentru D-CL probabil; 1 pentru D-CL posibil)	• Fluctuația cognitivă • Halucinații vizuale recurente • Parkinsonism spontan
Simptome sugestive (1 sugestiv + 1 cardinal pentru D-CL probabil; 1 sugestiv pentru D-CL posibil)	• Tulburare de comportament în somnul REM • Hipersensibilitate la neuroleptice • Scăderea recaptării transportorului de dopamină în ganglionii bazali demonstrată prin SPECT sau PET

Abrevieri: D-CL, demență cu corpi Lewy; REM, *mișcare rapidă a ochilor;* SPECT, *tomografie cu emisie de pozitroni singulari;* PET, tomografie cu emisie de pozitroni.

În ceea ce privește cercetarea, *regula unui an continuă să fie recomandată* , stabilind o limită de timp de un an bazată pe debutul simptomelor motorii în raport cu simptomele cognitive. Conform acestei reguli, în boala Parkinson (BP), parkinsonismul precede simptomele cognitive cu mai mult de un an, în timp ce în demența cu afectare cognitivă limitată (DCI), simptomele motorii încep în același an ca și demența. Cu alte cuvinte, dacă demența se dezvoltă în termen de 12 luni de la debutul simptomelor parkinsoniene motorii, diagnosticul nu este BP, ci DCI . Având în vedere necesitatea de a stabili acest criteriu pentru secvența temporală a simptomelor, nu este surprinzător faptul că există controverse cu privire la faptul dacă DCI și BP sunt aceeași entitate cu prezentări inițiale diferite sau sunt, de fapt, două entități distincte.

Pe lângă criteriile citate în Tabelul 5.3, pacienții cu D-CL pot prezenta și alte simptome pentru care nu a fost demonstrată specificitate diagnostică , dar care sunt frecvente, cum ar fi căderi repetate și sincope, pierderea conștienței tranzitorie și inexplicabilă, disfuncție autonomă severă (de exemplu: hipotensiune ortostatică, incontinență urinară, constipație și impotență , precum și dificultăți la alimentație și înghițire), halucinații în alte modalități , idei delirante sistematizate sau depresie.

Debutul displaziei cronice de grad scăzut (CL-D) este de obicei insidios, deși perioadele de confuzie crescută sau halucinațiile proeminente pot da impresia unui debut brusc (McKeith,

2007). Primele manifestări ale CL-D pot fi deficite cognitive sau oricare dintre caracteristicile enumerate în Tabelul 5.3, singure sau în conjuncție cu debutul demenței (Kaufer & Troster, 2008). De exemplu, în CL-D, tulburarea de comportament în somnul REM poate apărea cu ani înainte de apariția demenței și a parkinsonismului. Adică, pot apărea vise vii, adesea înspăimântătoare, vocalizate , gesticulate și uneori chiar acționate (McKeith, 2007). Trebuie adăugat că evoluția bolii este progresivă, iar supraviețuirea este de obicei similară cu cea a bolii Alzheimer.

Importanța diferențierii D-CL de alte tipuri de demență constă în alegerea tratamentului care ar trebui administrat, deoarece pacienții cu D- CL răspund bine la inhibitorii de colinesterază, sunt deosebit de sensibili la efectele secundare ale neurolepticelor și prezintă contraindicații pentru unele medicamente antiparkinsoniene (McKeith, 2007).

5.2.2. Neuropatologie și neuroimagistică

Constatările neuropatologice și neuroimagistice de până în prezent au relevat asemănări între D-CL și boala Parkinson (PD), și chiar și cu boala Alzheimer (BA). Cele mai recente studii își propun nu doar să exploreze aceste asemănări, ci, mai presus de toate, să clarifice diferențele dintre ele.

A) Neuropatologie

Demența cu corpi Lewy (DCL) și boala Parkinson (BP) sunt cele mai frecvente α-sinucleinopatii (Troster, 2008). α-sinucleina este o proteină filamentoasă și componenta principală a corpilor Lewy. Diagnosticul neuropatologic al DCL și BP se bazează pe identificarea și cuantificarea acestor corpi Lewy. În DCL , utilizând o metodă semicantitativă pentru analiza densității și distribuției corpilor Lewy, s-au distins trei localizări, corespunzătoare a trei fenotipuri sau stadii posibile: mai întâi, trunchiul cerebral (predominant); apoi, sistemul limbic (tranzițional); și, în final, afectarea corticală difuză.

În ciuda acestui fapt, s-a sugerat că acești corpi Lewy nu sunt în mod clar asociați cu pierderea celulară și nici nu se corelează cu severitatea simptomelor clinice în demența cu corpi Lewy (DCL) și boala Parkinson (BP). Recent s-a demonstrat că, în cazurile de DCL, aproximativ 90% din agregatele de α-sinucleină nu sunt localizate în corpii Lewy, ci mai degrabă în regiunea presinaptică, fiind agregate de α-sinucleină mult mai mici decât corpii Lewy. Dacă aceste agregate mici sunt esențiale pentru DCL și chiar BP, neurodegenerarea în aceste boli nu ar fi cauzată de moartea celulară, ci de disfuncția sinaptică cauzată de agregatele presinaptice. Dacă această ipoteză emergentă este confirmată, terapiile care vizează prevenirea morții celulare sau chiar transplantul de celule în trunchiul cerebral ar putea deveni învechite, deschizând o nouă cale pentru tratament axată pe restabilirea funcției sinaptice. Descoperiri de acest gen ar duce, de asemenea, la o regândire a sistemelor de clasificare și la stabilirea

fazelor neuropatologice ale D-CL.

Atât în boala Parkinson (BP), cât și în boala Alzheimer (BA), există o afectare atât a funcției dopaminergice, cât și a celei colinergice. În ceea ce privește alterarea sistemului dopaminergic, în BA există o pierdere neuronală mai mică la nivelul substantia nigra și un model mai dorsolateral în comparație cu BA, în care pierderea este mai mare și mai medioventral (Kovari *et al.,* 2009). În ciuda acestui fapt, concentrațiile de dopamină în striat sunt considerate a fi la un nivel echivalent (McKeith, 2007). Sistemele dopaminergice extrastriatale sunt afectate atât în BP, cât și în BA. Deficitele de dopamină extrastriatală, împreună cu deficitele colinergice, joacă un rol fundamental în BA și, de asemenea, în demența care se dezvoltă în contextul BA.

Severitatea demenței în D-CL a fost asociată mai mult cu deficite colinergice decât dopaminergice, similar cu ceea ce se întâmplă în PD-D. Afectarea *inputurilor colinergice* din ganglionii bazali la pacienții cu D-CL poate produce un deficit colinergic mai mare decât cel observat în boala Alzheimer în sine. Acest deficit colinergic apare la începutul evoluției D-CL, în timp ce în boala Alzheimer nu apare decât în stadiile mai avansate ale demenței (Ferman și Boeve, 2007; Kaufer și Troster, 2008; Kovari *și colab., 2008).* 2009). Pe lângă deficitele colinergice neocorticale, în D-CL există implicarea proiecțiilor din ganglionii bazali, talamus și nucleii pedunculopontini, spre deosebire de ceea ce se întâmplă în BA (Kovari *et al., 2009; McKeith, 2007). De asemenea, în comparație cu BA, în D-CL* este afectată regiunea CA 2/3 a hipocampului , în timp ce CA1 și subiculul sunt de obicei păstrate. În mod similar, BA este asociată cu pierderea aproape totală a neuronilor din calea perforantă care leagă cortexul entorinal de formațiunea hipocampică, în timp ce în D-CL starea căii perforante seamănă cu cea a indivizilor sănătoși. Aceste constatări sunt posibil asociate cu diferențele de performanță a memoriei dintre cele două boli, care vor fi discutate mai târziu. În ceea ce privește performanța cognitivă a D-CL trebuie să ținem cont și de faptul că implicarea lobului temporal ventral apare mult mai devreme decât deteriorarea altor regiuni corticale, inclusiv a lobului parietal (Ferman și Boeve, 2007).

În general, caracteristicile patologice ale D-CL și PD-D sunt similare, cu pierderi neuronale și disfuncții sinaptice mai puține decât în cazul Alzheimerului și o densitate mai mare de corpi Lewy la nivel cortical. Prezența plăcilor senile și a încurcăturilor neurofibrilare a fost, de asemenea, descrisă atât în D-CL, cât și în PD. Majoritatea studiilor indică o implicare corticală mai mare (în special în regiunea CA 2/3 a hipocampului) în D-CL comparativ cu PD, atât în raport cu corpii Lewy, cât și cu plăcile senile și încurcăturile neurofibrilare (Aarsland *et al.* , 2009; Kovari, 2009).

Principalele proteine implicate în dezvoltarea bolii Alzheimer (α-sinucleina) și a bolii Alzheimer (β-amiloid) par să interacționeze: agregatele de amiloid pot crește prezența agregatelor de α-sinucleină (Aarsland *și colab.* , 2009). Astfel, prezența plăcilor senile în boala Alzheimer (în peste 60% din cazuri) accelerează procesul de demență, deși nu este cheia originii sale.

În cazul leziunilor cu leziuni cutanate dublu-atrofiate (D-CL), plăcile senile sunt mai

frecvente decât încurcăturile neurofibrilare (10-25%) (McKeith, 2007). Cu toate acestea, prezența lor este întotdeauna mult mai mică decât cea așteptată în boala Alzheimer (Ferman și Boeve, 2007). În plus, pacienții cu D-CL și o prezență semnificativă a încurcăturilor neurofibrilare au un profil clinic diferit, cu mai puține fluctuații cognitive și mai puține simptome neuropsihiatrice, decât cei cu formele mai frecvente de D-CL (Aarsland *și colab.* , 2009).

B) Neuroimagistică

Simptomele demenței cu corpi Lewy (LBD) se suprapun cu boala Parkinson (BP) și sunt uneori dificil de distins de cele prezente în alte demențe, cum ar fi boala Alzheimer. În acest context, căutarea biomarkerilor care să permită un diagnostic precoce și fiabil este relevantă . Consensul la care a ajuns *Consorțiul privind Demența cu Corpi Lewy* a inclus recaptarea scăzută a transportorului de dopamină în ganglionii bazali , demonstrată prin SPECT sau PET, ca și criteriu sugestiv pentru diagnosticul LBD.

Scăderea recaptării dopaminei a fost observată în demența cu corpi Lewy (DCL) și boala Parkinson (BP), dar nu și în boala Alzheimer (BA). Până în prezent, acest criteriu este cel mai fiabil și valid biomarker. S-a sugerat chiar că ^{123}IUFPÜCIT (DaTSCAN) SPECT oferă date mai precise decât diagnosticul clinic în diferențierea DCL de alte demențe care nu sunt cauzate de corpi Lewy (Sinha *et al.,* 2012). O meta-analiză recentă concluzionează că acest biomarker are o precizie ridicată în diagnosticarea DCL, în special în ceea ce privește specificitatea (Papathanasiou *et al.,* 2012). *Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică (NICE) sugerează că* imaginile ^{123} IUFPÜCIT SPECT pot fi deosebit de utile atunci când diagnosticul de DCL este incert. Ghidurile Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS) - recomandă, de asemenea, utilizarea măsurătorilor dopaminei prin SPECT pentru a diferenția între D-CL și BA .

Alte metode bazate pe imagini par, de asemenea, să aibă o sensibilitate și o specificitate ridicate și au fost uneori considerate potențiali biomarkeri. Aceste metode au fost încorporate în criteriile revizuite ale lui McKeith *și colab.* (2005) ca caracteristici care au susținut diagnosticul, deoarece erau frecvente, deși nu erau suficient de specifice pentru ca D-CL să fie considerată parte a simptomelor centrale, cardinale sau sugestive (vezi Tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. Simptome care susțin diagnosticul clinic al demenței cu corpi Lewy

- Conservarea relativă a structurilor lobului temporal medial la CT/RMN
- Hipoperfuzie generalizată la SPECT/PEP cu predominanță occipitală
- Captare scăzută la scintigrafia miocardică cu markerul MIBG
- Activitate predominantă cu unde lente pe EEG, cu unde ascuțite tranzitorii în lobul temporal

Abrevieri: EEG, Electroencefalogramă; MIBG, Metaiodobenzilguanidină; RMN, Imagistică prin rezonanță

magnetică; SPECT, *Tomografie cu emisie de pozitroni unici;* CT, Tomografie computerizată; PET, Tomografie cu emisie de pozitroni.

O constatare consistentă în studiile efectuate pe pacienți cu demență cu corpi Lewy (DCL) și boala Parkinson (BP) care utilizează tehnici RMN convenționale este conservarea relativă a lobului temporal medial în comparație cu atrofia observată în boala Alzheimer (BA) (Sinha *et al.,* 2012). Astfel, hipocampul, care face parte din lobul temporal medial, este mai puțin atrofic în DCL decât în BA. Aceste diferențe sunt în concordanță cu profilul neuropsihologic care va fi descris în secțiunea următoare. Aceste asemănări în tehnicile de neuroimagistică structurală susțin ipoteza că DCL și BP reprezintă puncte diferite în cadrul aceluiași spectru de boli cu corpi Lewy.

În D-CL, similar cu ceea ce s-a constatat pentru PD-D, a fost descris un model caracteristic de hipoperfuzie occipitală și parietală (Aarsland *și colab.* , 2009). Folosind SPECT, care este utilizat pentru a evalua fluxul sanguin cerebral regional, și în special PET, care este utilizat pentru a analiza metabolismul glucozei cerebrale , au fost efectuate mai multe studii care sunt de acord că persoanele cu D-CL prezintă un model predominant de hipoperfuzie a lobului occipital în comparație cu alte demențe. Cea mai bună utilizare a acestor tehnici în diagnosticul diferențial implică analiza activării în diferite regiuni ale creierului. Astfel, într-un studiu multicentric revizuit de Sinha *și colab.* (2012) s-a constatat că, dacă hipometabolismul occipital în D-CL era luat în considerare în comparație cu hipometabolismul parietotemporal al cortexului cingular posterior și al hipocampului în BA, ambele boli puteau fi diagnosticate cu o sensibilitate de 92% și o specificitate de 95%. O afectare parieto-occipitală predominantă a fost constatată și în D-CL, comparativ cu AD (care prezintă modificări mai difuze), prin studiul tracturilor de substanță albă în imaginile DTI (Watson *et al.,* 2012).

La nivel subcortical, incidența debitului post-traumatic (DTI) a relevat că subiecții cu boala Parkinson (BP) prezintă o activitate alveolo-cerebrală (ALA) redusă în puntea stângă și talamus, comparativ cu pacienții cu boala Alzheimer (BA) (Watson *și colab.,* 2012). Folosind alte tehnici RMN, s-au constatat diferențe în atrofia nucleului putamen, dar nu și a nucleului caudat, în cazul BP în comparație cu BA (Sinha *și colab.,* 2012). În general, atrofia predominantă a structurilor subcorticale este caracteristică atât pentru BP , cât și pentru BP. Modificări similare sunt observate în ambele afecțiuni utilizând tehnicile convenționale de neuroimagistică.

Trebuie luat în considerare faptul că biomarkerii bazați pe imagini trebuie completați de markeri biochimici sau moleculari: cei bazați pe proteine precum α-sinucleina, cei legați de stresul oxidativ, cei legați de inflamație sau așa-numitele abordări „ *Omics".* Acestea sunt abordări noi care utilizează tehnologii noi și progrese bioinformatice. Acestea analizează modele de variație în gene (genomică), ARN (transcriptomică), proteine (proteomică) sau molecule mici (metabolomică). Acest tip de analiză nu se bazează pe imagistică, ci pe probe de salivă, urină, plasmă sau, de preferință, lichid cefalorahidian . Cert este că, în ciuda progreselor semnificative în D-CL și PD, încă nu există suficienți biomarkeri complet validați

disponibili pentru a avansa diagnosticul, a îmbunătăți acuratețea diagnostică actuală, a prezice progresia bolii sau a determina răspunsurile la tratamente (Henchcliffe *et al.,* 2011).

5.2.3. Neuropsihologie

Declinul cognitiv progresiv descris ca simptom central în criteriile de diagnostic pentru afectarea cognitivă ușoară (MCI) (vezi Tabelul 5.3) implică în principal deficite de atenție, funcție executivă și abilități vizuospațiale. Cu toate acestea, deficitele de memorie nu trebuie să fie pronunțate sau persistente în stadiile incipiente , deși devin adesea mai evidente pe măsură ce boala progresează (McKeith *și colab.,* 2005). Nu există date concludente cu privire la tipul de afectare cognitivă ușoară care precede diagnosticul de MCI (Troster, 2008).

După cum s-a observat pe parcursul acestui capitol, D-CL prezintă caracteristici clinice și neuropatologice care se suprapun cu boala Alzheimer și boala Parkinson. Cu toate acestea, este important de menționat că diferă de ambele afecțiuni datorită fluctuațiilor marcate ale deficienței cognitive și prevalenței ridicate a halucinațiilor vizuale (Aarsland *et al.,* 2009).

Fluctuațiile cognitive în insuficiența cognitivă ușoară (MCI) sunt similare cu *delirul* , deși fără factori precipitanți identificabili. Aceste fluctuații se pot manifesta în diverse moduri: perioade de confuzie-luciditate, scădere marcată a *stării de veghe* sau perioade prelungite de somnolență diurnă. Aceste variații pot fi observate de la minut la minut sau de la săptămână la săptămână. Deși fluctuațiile cognitive au fost considerate unul dintre criteriile de bază pentru diagnosticul MCI, nu toți pacienții le prezintă și pot fi observate sub o anumită formă și în alte demențe. Prin urmare, este important să se efectueze un interviu detaliat și o observare atentă în timpul evaluării. Ferman și Boeve (2007) identifică patru caracteristici distinctive ale fluctuațiilor MCI : 1. somnolență și letargie diurnă; 2. sieste de două sau mai multe ore în timpul zilei; 3. privirea fixă în gol pentru perioade lungi de timp; și 4. episoade de gândire dezorganizată , neclară sau ilogică. Prezența a trei sau patru caracteristici are o valoare predictivă pozitivă de 83% pentru diagnosticul clinic de D-CL comparativ cu diagnosticul de EA (Ferman și Boeve, 2007; Kaufer și Troster, 2008).

În ceea ce privește halucinațiile vizuale, trebuie menționat că 60-85% dintre pacienții cu insuficiență cognitivă ușoară (ICU) le experimentează, la fel ca și 54% dintre pacienții cu boala Parkinson (BP), 14% dintre pacienții cu BP fără demență și 11-28% dintre pacienții cu boala Alzheimer (BA) (Caballol *și colab.,* 2007; Ferman și Boeve, 2007). Debutul precoce al acestor halucinații pare a fi o trăsătură caracteristică a ICM, comparativ cu apariția lor ulterioară în BA (Ferman și Boeve, 2007; Kaufer și Troster, 2008). Prezența halucinațiilor vizuale a fost asociată cu performanțe cognitive și funcționale mai slabe.

Halucinațiile vizuale în demența cu mobilitate limitată (D-L) sunt de obicei imagini tridimensionale complet formate și detaliate, care implică în general persoane (în principal copii și persoane de talie mică) și animale, deși pot apărea și obiecte neînsuflețite. Prezența

halucinațiilor vizuale recurente este caracteristică pentru D-L. Unii pacienți le consideră amuzante, în timp ce alții le experimentează cu frică, indicând grade diferite de *insight.* Aceste halucinații nu sunt atribuibile unui deficit de percepție, iar prezența lor a fost asociată în principal cu o deficiență colinergică. De asemenea, s-a propus că la pacienții cu tulburare de comportament în somn REM, imaginile onirice pot apărea în timpul stării de veghe (Ferman & Boeve, 2007; Kaufer & Troster, 2008).

deficienței cognitive (IC) a fost studiat inițial datorită interesului pentru boala Alzheimer (BA). IC și BA sunt similare prin debutul insidios și evoluția progresivă, iar înainte de autopsie, mulți pacienți cu IC pot fi diagnosticați greșit cu boala Alzheimer. Confuzia diagnosticului de IC cu cel de BA poate fi periculoasă pentru acești pacienți , având în vedere, de exemplu, efectele secundare și exacerbarea parkinsonismului care apar atunci când, confundați cu boala Alzheimer, li se prescriu antipsihotice pentru tratarea halucinațiilor (Metzler-Baddeley, 2007). Pentru ca pacienții cu D-CL să primească tratamentul adecvat, pe lângă diferențele de semne extrapiramidale, tulburarea de comportament în somnul REM și ceea ce a fost deja menționat în legătură cu fluctuațiile cognitive și halucinațiile vizuale , numeroase studii au încercat să găsească alte caracteristici cognitive care pot diferenția mai precis D-CL de BA.

Tabelul 5.5 sintetizează performanța persoanelor cu deficiență cognitivă ușoară (MCI) comparativ cu cele cu boala Alzheimer (BA), în special în stadiile inițiale, luând în considerare cele mai relevante date furnizate în diverse studii de sinteză (Aarsland *et al.,* 2009; Ferman și Boeve, 2007; Kaufer și Troster, 2008; McKeith, 2007; Metzler-Baddeley, 2007; Troster, 2008). Pe lângă informațiile prezentate în tabel, s-a sugerat, de asemenea, că persoanele cu MCI pot avea performanțe similare la aritmetică în comparație cu cele cu boala Alzheimer , dar performanțe mai bune la abilitățile metacognitive (Kaufer și Troster, 2008).

demența cu corpi Lewy și boala Alzheimer

	Mai bine în D-CL decât în EA	*Mai rău în D-CL decât în EA*
Atenţie		• Selectiv: în special vizual • Împărţit • Susţinut
Alte funcții executive		• Inițiere • Perseverenţă • Flexibilitate cognitivă
Percepţie		• Abilități vizual-perceptive: discriminarea formelor izolate sau a formelor cu figuri suprapuse, discriminarea mărimii și a cantității • Vizuospațială: percepția mișcării • Vizuoconstructiv
Limbă	• Desemnare prin confruntare vizuală • Fluență semantică [1]	• Fluență fonetică [1]
Memorie	• Episodic: verbal (liste și texte), pe termen scurt și lung, prin recunoaștere	• Memorie de lucru [1]

Abrevieri: D-CL, demență cu corpi Lewy; AD, boala Alzheimer.

[1] Constatări inconsistente.

În acest sens, s-a constatat că profilul afectării vizuoconstructive și atenționale, alături de memoria și denumirea prezervate, distinge afectarea cognitivă (IC) de boala Alzheimer (BA) cu o sensibilitate de 83,3% și o specificitate de 91,4% (Ferman & Boeve, 2007). Autorii consideră că rezultatele confirmă ipoteza că există o dublă disociere (funcții afectate și prezervate) în stadiile incipiente ale IC și BA.

Mai recent, odată cu descoperirea substratului neuropatologic comun cu boala Parkinson, au apărut studii care încearcă să definească D-CL în raport cu demența care se dezvoltă la unii pacienți cu Parkinson. Cu toate acestea, adevărul este că, pe lângă faptul că fluctuațiile cognitive și halucinațiile vizuale pot fi mai pronunțate în D-CL (Aarsland *et al.* , 2009), D-CL și PD-D prezintă un profil neuropsihologic foarte similar. Nu s-au constatat diferențe consistente în ceea ce privește afectarea atenției, funcțiile executive, cum ar fi inițierea și perseverarea, chiar și în stadiile inițiale, sau în deficiențele vizuoperceptive, vizuo-spațiale și vizuoconstructive (Caballol *et al.,* 2007; Kaufer și Troster, 2008; Troster,

2008). În ambele condiții, capacitatea metacognitivă a fost descrisă ca fiind prezervată - (Kaufer & Troster, 2008), și doar câteva studii sugerează o afectare cognitivă mai mare în D-CL (de exemplu, în memoria de lucru, fluența verbală și recunoașterea vizuală) comparativ cu PD-D (Troster, 2008), în special în fazele sale inițiale (Aarsland *et al.,* 2009). Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma și extinde aceste descoperiri.

A) Atenția și alte funcții executive

Pacienții cu D-CL sunt predispuși la distrageri în timpul evaluărilor neuropsihologice, au dificultăți de concentrare asupra sarcinilor și au dificultăți în a trece de la o activitate la alta. În viața de zi cu zi, aceștia întâmpină, de asemenea, dificultăți cu multitasking-ul și sunt lenți în a finaliza chiar și sarcini simple pe care anterior le-au îndeplinit bine.

S-ar putea spune că în deficiența cognitivă (IC), deficitele de atenție sau chiar deficitele de vigilență sunt proeminente, deoarece formează baza criteriului de diagnostic pentru fluctuația cognitivă. Persoanele cu IC au fost considerate a prezenta o afectare deosebită în sarcinile de atenție vizuală, probabil din cauza deficitelor vizuospațiale. Cu toate acestea, există tot mai multe dovezi că problemele de atenție în IC nu se limitează la domeniul vizual (Metzler-Baddeley, 2007). Deficitul de atenție prezent în IC a fost descris atât pentru sarcini vizuale, cât și pentru cele verbale, și pentru diferite tipuri de atenție: selectivă, divizată și susținută. Printre sarcinile în care a fost demonstrat acest deficit se numără teste bine-cunoscute, cum ar fi testul Stroop, secțiunea de Control Mental a MMSE, subtestul de Codificare Digitală al Scalelor Wechsler și *Testul de Atenție Cotidiană,* printre altele. În sarcinile de atenție mai simple, cum ar fi subtestul de Span al Scalelor Wechsler, rezultatele sunt inconsistente. Deficitele de atenție par a fi legate de disfuncția căilor colinergice ale creierului anterior bazal, după cum se poate aprecia în principal după răspunsul la tratamente (Troster, 2008).

Multe sarcini de atenție iau în considerare viteza de execuție . Pacienții cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI) prezintă performanțe variabile ale timpului de reacție (Ferman & Boeve, 2007). Se pare că performanța timpului de reacție este mediată de dopamină, deoarece aceasta nu se îmbunătățește în cazul tratamentului cu inhibitori de colinesterază (McKeith, 2007).

Pe lângă deficitul de atenție de tip disexecutiv, pacienții cu D-CL prezintă și alte caracteristici ale afectării funcției executive, cum ar fi: deficit în inițiere , perseverare, confabulații sau dificultăți în planificare și inhibiție.

B) Percepția

Persoanele cu D-CL pot prezenta deficiențe de urmărire vizuală sau de discriminare a formelor și dimensiunilor; și pot chiar prezenta trăsături agnostice în recunoașterea persoanelor celebre sau în identificarea figurilor suprapuse, pe lângă funcțiile vizuospațiale

afectate (Metzler-Baddeley, 2007; Troster, 2008).

Performanțe mai slabe la sarcinile vizuoperceptive și vizuo-spațiale se observă la persoanele cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI) care prezintă halucinații vizuale (Troster, 2008). De exemplu, pacienții cu MCI și simptome predominant psihotice, cum ar fi halucinațiile, fac mai multe erori la testul de orientare a liniei Benton decât pacienții cu MCI și simptome predominant motorii (parkinsonism), care fac mai multe erori atenționale (Metzler-Baddeley, 2007).

Deficitele vizuoconstructive sunt esențiale pentru diagnosticul diferențial al deficienței cognitive (IC) în comparație cu îmbătrânirea normală. În acest sens, deficiențele vizuoconstructive și vizuoperceptive, împreună cu performanța atenției și a memoriei, au permis diagnosticarea corectă a IC în 88,6% din cazuri (sensibilitate) fără rezultate fals negative în aproape 100% din cazuri (specificitate 96,1%) (Ferman & Boeve, 2007). De asemenea, a fost considerată o caracteristică cheie pentru diagnosticul diferențial cu boala Alzheimer (BA) în stadiile sale inițiale. Chiar și sarcini simple de screening, cum ar fi testul MMSE de copiere a pentagonului, au arătat o afectare mai mare în IC și în boala Alzheimer în comparație cu BA (Troster, 2008). S-a interpretat că atunci când pacienții cu Alzheimer eșuează în această sarcină, acest lucru nu se datorează atât deficitelor vizuoconstructive, cât mai degrabă prezenței unui deficit cognitiv generalizat. În alte teste clasice, cum ar fi desenarea unui ceas, pacienții cu D-CL și chiar cei cu EP-D, fac mai multe erori conceptuale și de planificare (Metzler-Baddeley, 2007).

Trebuie menționat că afectarea în sarcinile vizuoconstructive poate fi cauzată de o deficiență motorie sau perceptivă. Pentru a discerne când desenul este afectat de componenta motorie și când de aspectele perceptive și spațiale, sunt foarte utile sarcinile de potrivire sau discriminare vizuală, cum ar fi cele din Testul de Retenție Vizuală Benton, în care performanța nu depinde de componenta motorie (Ferman & Boeve, 2007).

Dificultățile de procesare vizuală la persoanele cu demență cu corpi Lewy (DCL) pot fi cauzate de perturbarea zonelor de asociere corticală (în special calea occipitotemporală ventrală, dar și calea occipitoparietală dorsală) (Ferman & Boeve, 2007; Metzler-Baddeley, 2007; Troster, 2008). Perturbarea căilor aferente (poate prin mecanisme care reglează mișcările oculare saccadice) este, de asemenea, posibilă înainte ca acestea să ajungă la cortexul vizual primar (Ferman & Boeve, 2007). Tulburarea percepției vizuale a fost legată de deficite colinergice, prezența corpilor Lewy în cortexul vizual și chiar posibile modificări retiniene legate de perturbarea proceselor dopaminergice. Cu toate acestea, stadiul sau etapele specifice ale procesării vizuale în care apare această afectare la persoanele cu DCL nu au fost încă identificate sistematic.

Studiul percepției în demența cu corpi Lewy (LBD) s-a concentrat în principal pe stimulii vizuali, dar ar trebui luată în considerare și performanța cu stimuli olfactivi . Așa cum s-a explicat anterior, prezența corpilor Lewy, mai mult decât alte modificări descrise în demențe, cum ar fi boala Alzheimer (BA), este asociată cu percepția olfactivă afectată. Studiile analizate de Metzler-Baddeley (2007) detaliază faptul că pacienții cu LBD au performanțe mai slabe

decât pacienții cu Alzheimer la sarcinile de identificare a mirosurilor și chiar la sarcinile de memorie la distanță care implică stimuli olfactivi. Conform acestor descoperiri, sarcinile de identificare și reamintire a mirosurilor ar putea ajuta la diagnosticul diferențial al demenței cu corpi Lewy față de BA.

C) Memoria

În stadiile inițiale, profilul neuropsihologic al deficienței cognitive (IC) nu include - afectarea memoriei. Pacienții cu IC precoce, deși pot prezenta dificultăți de învățare sau de codificare, par să aibă o capacitate păstrată de a stoca informații verbale, ceea ce poate fi o caracteristică cheie pentru diagnosticul diferențial cu boala Alzheimer (BA). Pacienții cu IC au performanțe mai bune decât pacienții cu Alzheimer la sarcini precum subtestul de memorie logică al WMS-R (*Scala de memorie Wechsler revizuită),* testul *de învățare verbală din California ,* testul *de reamintire selectivă Buschke* și alte teste de reamintire verbală utilizate în scale precum MMSE (Metzler-Baddeley, 2007). Aceste dovezi sunt în concordanță cu descoperirile neuropatologice și neuroimagistice care arată că pacienții cu IC, spre deosebire de pacienții cu Alzheimer, nu prezintă atrofie hipocampică evidentă (Ferman & Boeve, 2007). Alte studii indică faptul că structurile care mediază memoria episodică sunt alterate în D-LC, într-o măsură mai mică decât în BA, dar într-o măsură mai mare decât în PD-D. În orice caz, majoritatea studiilor sugerează că în D-CL deficitul de memorie verbală episodică apare în stadii ulterioare.

Cu toate acestea, în testele care necesită reamintirea materialului vizual, cum ar fi subtestul de reproducere vizuală al WMS *(Scala de memorie Wechsler)* sau testul de memorie vizuală al CAMCOG *(Examinarea cognitivă Cambridge),* pacienții cu D-CL prezintă o deficiență similară cu cea observată în boala Alzheimer. O comparație a performanței în memoria verbală și vizuală sugerează că deficiența memoriei vizuale poate fi legată de dificultăți vizuospațiale. Cu toate acestea, această ipoteză nu a fost încă testată sistematic (Metzler-Baddeley, 2007; Troster, 2008).

D) Limbă

O plângere frecventă în rândul persoanelor cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI), precum și al celor cu boala Parkinson care dezvoltă demență, este dificultatea de a găsi cuvintele potrivite în timpul conversației. În ciuda acestui fapt, problemele de limbaj, spre deosebire de dificultățile de vorbire, nu reprezintă un deficit observat de obicei în evaluările neuropsihologice formale.

Deși nu există date concludente privind fluența verbală, este probabil ca deficitele de atenție și funcțiile executive să îngreuneze căutarea și reținerea cuvintelor (Troster, 2008).

E) Alte aspecte emoționale și comportamentale

Persoanele cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI) prezintă mai multe simptome depresive (lipsă de motivație și pierdere de energie) și idei delirante (paranoie, abandon sau identificare greșită a persoanelor) decât pacienții cu Alzheimer (Kaufer & Troster, 2008). În plus, ideile delirante prezente la mai mult de jumătate dintre pacienții cu MCI se bazează în general pe amintiri de halucinații și tulburări de percepție și, prin urmare, tind să fie mai complexe și mai neobișnuite decât cele experimentate de pacienții cu Alzheimer, ale căror idei delirante se bazează mai des pe uitare.

Simptomele de anxietate au fost descrise și în aproximativ 40% din cazuri (Kaufer & Troster, 2008). Unii autori consideră că anxietatea, agitația și tulburările de comportament pot fi secundare perioadelor de confuzie și halucinații și se ameliorează atunci când aceste simptome sunt tratate (McKeith, 2007).

F) Evaluare neuropsihologică

Având în vedere cele de mai sus, evaluarea pacienților cu D-CL, pe lângă includerea testelor care măsoară deficitele predominante de atenție, funcțiile executive și vizuoperceptive, vizuo-spațiale și vizuoconstructive , ar trebui să includă acele aspecte care pot facilita un diagnostic diferențial cu alte demențe.

Instrumente de evaluare cognitivă mai cuprinzătoare, cum ar fi MMSE, nu permit diferențierea tiparului inițial de afectare în deficiența cognitivă ușoară (MCI) de alte demențe. În acest sens, de exemplu, funcțiile afectate în MCI, cum ar fi funcțiile executive, nu ar fi identificate.

În demența cu corpi Lewy (DCL), este deosebit de important ca testele de evaluare alese să aibă nu doar valoare empirică, ci și teoretică, deoarece deficiențele de atenție și funcțiile executive pot influența performanța în alte domenii. De exemplu, rămâne neclar dacă afectarea memoriei episodice descrisă în unele studii efectuate pe pacienți cu DCL se datorează duratei bolii sau efectului afectării atenției și a altor funcții executive (Metzler-Baddeley, 2007). În mod similar, într-un studiu recent, Ash *și colab.* (2012) au concluzionat că dificultățile de înțelegere și exprimare raportate de unii pacienți cu demență cu corpi Lewy ar trebui înțelese în contextul deficitelor lor executive și în raport cu măsurătorile atrofiei corticale prefrontale, mai degrabă decât ca un deficit semantic sau gramatical.

În evaluarea neuropsihologică a deficienței cognitive (IC), fluctuațiile cognitive caracteristice acestei tulburări trebuie luate în considerare cu atenție. Aceste fluctuații pot fi confuze pentru clinician, ceea ce face dificilă evaluarea severității tulburării dintr-o singură sesiune. De fapt, unul dintre motivele subdiagnosticării IC este dificultatea de a caracteriza și măsura nu numai halucinațiile vizuale, ci, mai presus de toate, fluctuațiile cognitive. Pentru a

măsura aceste fluctuații, se utilizează scale precum *Evaluarea Clinicianului a Fluctuației* . Această scală implică intervievarea îngrijitorilor pacientului pentru a estima prezența, frecvența, severitatea și tipul tulburărilor cognitive în luna anterioară evaluării. Un alt exemplu este *Scala Compusă a Fluctuațiilor* (Metzler-Baddeley, 2007).

În cele din urmă, în cazul D-CL, ca și în alte demențe, o evaluare amănunțită ar trebui să includă și o evaluare formală a stării funcționale a pacientului, a poverii îngrijitorului și a calității vieții pentru ambele. Aceste informații pot ajuta la diagnosticare și pot ghida strategiile de tratament.

6

Alte parkinsonisme atipice

Pe lângă demența cu corpi Lewy, există și alte parkinsonisme atipice care sunt mai puțin frecvente și nu prezintă dovezi ale prezenței corpilor Lewy. Aceste tulburări includ sinucleopatia, cum ar fi atrofia multisistemică (AMS), și tautopatiile, cum ar fi paralizia supranucleară progresivă (PSP) și degenerarea corticobazală (CBD). Parkinsonismele atipice sunt caracterizate prin parkinsonism progresiv care răspunde slab la tratamentul cu levodopa, precum și prin alte caracteristici care vor fi explicate mai jos.

6.1. Atrofie multisistemică

Scleroza multiplă (AMS) este o boală neurodegenerativă progresivă, caracterizată printr-o combinație de simptome autonome, parkinsoniene, cerebeloase și piramidale sau corticospinale. Puținele studii existente sugerează o prevalență mai mică de 5 și o incidență mai mică de 1 la 100.000 de locuitori (Wenning *et al.,* 2011). În timp ce unele studii consideră că afectează bărbații mai mult decât femeile, alte studii sugerează că nu există nicio diferență de severitate între sexe (Halliday *et al.,* 2011). AMS începe de obicei la vârsta de 60 de ani și, odată ce a debutat, are un prognostic fatal, cu o supraviețuire mediană de 10 ani (Sorbi *et al.,* 2012).

6.1.1. Aspecte clinice și diagnostice

AMS este considerată o boală sporadică, iar descrierile AMS familiale sunt rare (Halliday *și colab.,* 2011). Riscul crescut de a dezvolta AMS a fost asociat în principal cu gena α-sinucleinei

(SNCA) (Wenning *și colab.,* 2011; Wenning *și colab.,* 2013). Factorii de mediu potențiali nu au fost clarificați.

Criteriile de diagnostic pentru MSA diferențiază între MSA-P (cu predominanță a parkinsonismului) și MSA-C (cu predominanță a ataxiei cerebeloase) (Gilman *și colab.,* 2008) (vezi tabelul 6.1).

Tabelul 6.1. Criterii de diagnostic pentru atrofia multisistemică

Diagnostic	*Criterii de includere*
AMS probabil	O boală sporadică, progresivă, cu debut la vârsta adultă (> 30 de ani), caracterizată prin: • Insuficiență autonomă a incontinenței urinare (cu disfuncție erectilă la bărbați) sau • Scăderea tensiunii arteriale ortostatice după menținerea timp de 3 minute a unei tensiuni sistolice de cel puțin 30 mm Hg sau diastolice de 15 mm Hg; și • Parkinsonism cu răspuns slab la levodopa (bradikinezie cu rigiditate, tremor sau instabilitate posturală) sau • Un sindrom cerebelos (ataxie de mers cu dizartrie cerebeloasă, ataxie a membrelor sau disfuncție oculomotorie cerebeloasă)
AMS posibil	O boală sporadică, progresivă, cu debut la vârsta adultă (> 30 de ani), caracterizată prin: • Parkinsonism (bradikinezie cu rigiditate, tremor sau instabilitate posturală) sau • Un sindrom cerebelos (ataxie de mers cu dizartrie cerebeloasă, ataxie a membrelor sau disfuncție oculomotorie cerebeloasă); și • Cel puțin o caracteristică sugestivă pentru disfuncție autonomă (urină imperioasă fără altă explicație, golire frecventă sau incompletă a vezicii urinare, disfuncție erectilă la bărbați, scădere semnificativă a tensiunii arteriale ortostatice care nu atinge nivelurile necesare în cazul probabilului MAS); și • Cel puțin una dintre caracteristicile clinice sau neuroimagistice suplimentare ale posibilului AMS

Abrevieri: AMS, atrofie multisistemică.

Pe lângă caracteristicile enumerate în Tabelul 6.1, un diagnostic de posibilă afecțiune metacromatică amiotrofică (AMS-P) necesită cel puțin una dintre următoarele caracteristici suplimentare: parkinsonism rapid progresiv; răspuns slab la levodopa; instabilitate posturală

în primii trei ani de la afectarea motorie; ataxie a mersului, disartrie cerebeloasă, ataxie a membrelor sau disfuncție oculomotorie cerebeloasă; atrofie a putamenului, pedunculului cerebelos mijlociu , pontului sau cerebelului evidențiată prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM); și hipometabolism la nivelul putamenului, trunchiului cerebral sau cerebelului evidențiat prin tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FDG-PET). Pentru AMS predominant cerebelos sau posibilă AMS-C, este necesară cel puțin una dintre următoarele caracteristici suplimentare: parkinsonism (bradikinezie și rigiditate); atrofie a putamenului, pedunculului cerebelos mijlociu sau pontului evidențiată prin RMN; hipometabolism în putamen evidențiat la FDG-PET; și denervare dopaminergică nigrostriatală presinaptică la *tomografia cu emisie de fotoni unici (* SPECT) sau PET.

Interesant este că spectrul clinic al MSA pare să prezinte variații etnice . Într-un studiu efectuat pe pacienți europeni, 58% au fost clasificați ca MSA-P și 42% ca MSA-C. Pacienții japonezi cu MSA prezintă predominant MSA-C (aproximativ 84% din cazuri) (Halliday *et al.,* 2011).

Ambele subtipuri clinice prezintă un model predominant, deși suprapus , de afectare nigrostriatală în MSA-P și de afectare a sistemului olivopontocerebelos în MSA-C (Wenning *et al.,* 2009). De fapt, se acceptă faptul că, pe măsură ce boala progresează, proporția caracteristicilor clinice ale deficienței motorii poate varia (Halliday *et al.,* 2011).

Simptomele motorii sunt esențiale pentru diagnosticul sindromului picioarelor neliniștite (AMS). Cu toate acestea, la bărbați, boala poate începe cu acuze de disfuncție erectilă și poate progresa spre disfuncție urinară. De asemenea, s-a descris că dificultățile respiratorii și tulburările de somn pot apărea cu luni sau chiar ani înainte de debutul simptomelor motorii. Tulburările de somn pot apărea la 70-100% dintre pacienții cu AMS, tulburarea comportamentală de somn fiind cea mai frecventă manifestare. Această tulburare poate preceda simptomele motorii cu 10-15 ani. Insomnia (19%) și somnolența diurnă (17-25%) sunt mai puțin frecvente. În plus, 30% dintre pacienți prezintă simptome compatibile cu sindromul picioarelor neliniștite.

Pe lângă importanța stabilirii criteriilor de diagnostic, dezvoltarea și validarea Scalei *Unificate de Evaluare a Atrofiei Multisistemice* (UMSARS) de către *Grupul European de Studiu al Atrofiei Multisistemice* (o rețea înființată în ianuarie 1999 și formată din 23 de centre din Europa și Israel) este, de asemenea, remarcabilă în ultimii 25 de ani de cercetare privind atrofia multisistemică. Această scală evaluează severitatea simptomelor autonome și motorii și impactul asupra activităților vieții de zi cu zi.

6.1.2. Neuropatologie

Diagnosticul definitiv al MSA implică demonstrarea neuropatologică în sistemul nervos central a incluziunilor citoplasmatice gliale de α-sinucleină cu modificări neurodegenerative în regiunile nigrostriatale sau olivopontocerebeloase. Astfel, deși mecanismul care stă la baza

acesteia este încă necunoscut, se pare că MSA, la fel ca în boala Parkinson și demența cu corpi Lewy, este legată de modificări ale proteinei α-sinucleină, așa că putem considera MSA și o sinucleinopatie (Gilman *et al.,* 2008). Toate cele trei boli au în comun aceeași proteină, dar în timp ce în boala Parkinson și demența cu corpi Lewy depozitele de α-sinucleină predomină în corpii Lewy și neuriți, în MSA depozitele de α-sinucleină afectează predominant oligodendrocitele. AMS este, prin urmare, o oligodendrogliopatie primară și, în mod secundar, prezintă degenerarea neuronală multisistemică care dă numele bolii (Halliday *et al.,* 2011; Wenning *et al.,* 2013).

6.1.3. Neuroimagistică

Prin analiza RMN-ului convențional în SMA, pot fi identificate câteva semne caracteristice ale afectării putamenului și olivopontocerebeloase. Mai exact, în plan axial, au fost descrise „ *semnul crucii fierbinți"* și hiperintensitatea T2 a pedunculului cerebelos mijlociu . Recent, ambele semne au fost considerate a avea o sensibilitate și specificitate mai mare în detectarea SMA decât criteriile clinice și, prin urmare, pot fi foarte utile atât pentru cercetare, cât și pentru practica clinică (Sauvaget și Litvan, 2012).

Neuroimagistica reprezintă unul dintre cele mai semnificative progrese din ultimele două decenii ale cercetării MSA. Acest lucru este evidențiat de includerea datelor neuroimagistice în criteriile de diagnostic suplimentare menționate anterior pentru MSA-P și MSA-C.

Pe lângă aceste descoperiri cheie, merită luat în considerare faptul că oligodendropatia caracteristică MSA o leagă de tulburările de mielinizare și, în consecință, de oportunitatea utilizării imagisticii cu tensor de difuzie *(* DTI). Analiza DTI poate fi promițătoare în diferențierea dintre boala Parkinson și MSA-P, deoarece la acesta din urmă s-a observat o difuzivitate crescută în putamen.

6.1.4. Neuropsihologie

Demența este adesea considerată un criteriu de excludere sau o caracteristică care nu susține diagnosticul de scleroză multiplă (AMS). Cu toate acestea, există dovezi că o proporție semnificativă de pacienți cu AMS prezintă deficiențe cognitive în stadiile incipiente ale bolii (Wenning *et al.,* 2013). Studiile sunt puține, iar procentele de demență variază, ajungând până la 16% în unele cazuri. Această variație pare să depindă de durata bolii și de scala de evaluare utilizată. Procentajele sunt mai mari în studiile care includ teste ale funcției executive și de memorie.

Deficiența cognitivă în MSA include în principal disfuncții executive (prezente la aproximativ 40% dintre pacienți), fluență verbală afectată, disfuncție vizuospațială și vizuoconstructivă și deficiențe ale învățării și memoriei pe termen lung. Într-o măsură mai

mică, sunt evidente și deficiențe ale raționamentului abstract și ale memoriei imediate. Puținele studii efectuate au dat rezultate disparate în diferențierea profilului neuropsihologic al MSA-P de MSA-C. În timp ce unii autori propun că afectarea cognitivă vizuospațială, vizuoconstructivă și executivă este mai mare în MSA-P decât în MSA-C, alții găsesc diferențe în tipul de memorie afectată (mai multă reamintire în MSA-P și învățare în MSA-C), iar alții nu găsesc diferențe semnificative între cele două tipuri (Siri *et al.,* 2013).

Substratul neuropatologic al afectării cognitive nu a fost examinat în detaliu. Implicarea corticală generalizată nu este frecventă în MSA, dar dilatarea ventriculară cu atrofie frontală și temporală a fost descrisă la pacienții cu boli pe termen lung. La pacienții cu MSA primară, afectarea neuropsihologică a fost legată de scăderea perfuziei prefrontale, în concordanță cu implicarea intuită a lobului frontal ca fiind cauza principală a disfuncției cognitive la pacienții cu MSA. Cu toate acestea, contribuția modificărilor neuropatologice corticale și subcorticale la afectarea cognitivă în MSA rămâne de elucidat pe deplin (Halliday *et al.,* 2011).

Pe lângă afectarea cognitivă, MSA este asociată cu simptome neuropsihiatrice precum anxietatea și depresia, care pot fi prezente la aproximativ 40-50% dintre pacienți (Wenning *et al.,* 2013). Procentul de cazuri de anxietate variază în funcție de studiu, la fel ca și influența acestui factor asupra performanței cognitive a pacienților. Având în vedere aceste descoperiri neuropsihologice și neuropsihiatrice, este de așteptat ca viitoarele scalele de evaluare MSA să încorporeze aceste caracteristici, având în vedere relevanța lor potențială pentru calitatea vieții persoanelor afectate.

6.2. Paralizie supranucleară progresivă

PSP este o boală neurodegenerativă progresivă caracterizată prin paralizie supranucleară a privirii, trăsături parkinsoniene, instabilitate posturală și declin cognitiv. De la descrierea sa în 1963, au fost descoperite mai multe sindroame clinic similare, toate având o evoluție rapid progresivă care duce la deces în decurs de 6-12 ani. Prin urmare, se consideră acum că există diferite variante de PSP, cea clasică și cea mai frecventă fiind sindromul Richardson (PSP-SR) (Boeve, 2012; Williams și Lees, 2009).

PSP debutează de obicei în anii '60 și se estimează că există aproximativ 6 cazuri de PSP-SR la 100.000 de locuitori. Incidența sa crește odată cu vârsta, de la 1,7/100.000 de cazuri pe an între 60 și 70 de ani la aproximativ 15/100.000 de cazuri pe an la persoanele cu vârsta cuprinsă între 80 și 99 de ani (Wenning *et al.,* 2011).

6.2.1. Aspecte clinice și diagnostice

PSP poate fi considerată o tulburare sporadică, cu câteva excepții de PSP familială, cum ar fi PSP monogenică autosomal dominantă cauzată de mutații în *gena MAPT (proteina tau*

asociată cu microtubuli). Cauza PSP sporadică este necunoscută, dar se știe că genetica joacă un rol semnificativ în patogeneza sa. Riscul de a dezvolta PSP sporadică crește odată cu forma specifică a genei MAPT: haplotipul MAPT H1 a fost asociat în mod constant cu PSP, în timp ce haplotipul MAPT H2 pare să aibă un efect protector. Influența factorilor de mediu este încă neclară (Wenning *et al.,* 2011).

Diagnosticul PSP este în principal clinic. Recent, s-a sugerat că criteriile de diagnostic *ale Institutului Național pentru Tulburări Neurologice și Accident Vascular Cerebral/Societății pentru Paralizie Supranucleară Progresivă și Neuroprotecție (NINDS-SPSP)* , prezentate în Tabelul 6.2, ar trebui utilizate pentru recrutarea pacienților pentru studii clinice, unde diagnosticul precoce și specific este important. Pentru practica clinică de rutină, unde sensibilitatea este crucială, se recomandă o combinație a criteriilor NINDS pentru PSP posibilă și probabilă (Respondek *și colab.,* 2013).

Tabelul 6.2. Criteriile de diagnostic ale NINDS-SPSP (Institutul Național pentru Tulburări Neurologice și Accident Vascular Cerebral / Societatea pentru Sindromul Supranuclear Progresiv)
Paralizie și neuroprotecție) pentru paralizia supranucleară progresivă

Criterii de includere pentru diagnostic	
Probabilă PSP	Vârstă de debut > 40 ani și sindrom akinetic-rigid: • Paralizie supranucleară verticală; și • Instabilitate posturală cu căderi în primul an de la debutul bolii
Posibilă PSP,	vârstă de debut > 40 de ani și sindrom akinetic-rigid: • Paralizie supranucleară verticală sau • Încetinire sacadică verticală; și • Instabilitate posturală cu căderi în primul an de la debutul bolii

Abrevieri: PSP, paralizie supranucleară progresivă.

PSP se caracterizează prin parkinsonism, instabilitate posturală care duce la căderi frecvente de la debutul bolii și paralizie supranucleară a privirii. Cea mai caracteristică observație este privirea în jos, care obligă acești pacienți să-și încline capul pe spate, o postură opusă celei observate la pacienții cu boala Parkinson. Pacienții cu PSP prezintă și alte anomalii oculare, așa că este frecvent ca aceștia să se plângă de probleme de vedere . Unii prezintă și fotofobie și poartă adesea ochelari de soare chiar și în interior. Datorită instabilității posturale precoce, aceștia raportează, de asemenea, amețeli sau un echilibru deficitar. Căderile continue duc la tot felul de vânătăi, fracturi și hematoame subdurale în cursul bolii. Unii pacienți mor

ca urmare a căderilor și a leziunilor pe care le provoacă. Majoritatea vor muri din cauza diverselor probleme respiratorii, unele asociate cu disfagie precoce. Deficiența motorie va afecta și vorbirea sub formă de dizartrie, astfel încât, în cursul inexorabil al bolii, pacientul va deveni ininteligibil. Deși PSP, și mai precis PSP-SR, este considerată o tulburare de mișcare și oculară, există manifestări cognitive, neuropsihiatrice și legate de somn semnificative. Disfuncția executivă (afectarea luării deciziilor, fluența fonetică, flexibilitatea cognitivă, trăsăturile obsesiv-compulsive) este frecventă.

apatie și comportament dezinhibat). Deși insomnia sau hipersomnia pot apărea din diverse motive, tulburarea de comportament în somnul REM nu este la fel de frecventă ca în sinucleinopatii. Din fericire, unele dintre aceste simptome cognitive, neuropsihiatrice și de tulburare a somnului pot răspunde la terapii farmacologice și non-farmacologice (Boeve, 2012; Wenning *și colab.,* 2011; Williams și Lees, 2009).

Pentru a diferenția tipul clasic de PSP, PSP-SR, de boala Parkinson tipică, se poate considera că în PSP unele caracteristici clinice, cum ar fi halucinațiile vizuale, diskineziile farmacologice, hiposmia sau răspunsul prelungit la levodopa, nu sunt caracteristice (Wenning *et al.,* 2011; Williams și Lees, 2009).

Încă nu există un ghid clinic de diagnostic pentru variantele altele decât tipul clasic și cel mai frecvent, așa că ceea ce nu este PSP-SR este de obicei etichetat ca PSP atipic. Diferitele tipuri de PSP atipic implică diferențe în severitatea substratului patologic comun. Dintre toate, cea mai frecventă este varianta PSP-parkinsonism (PSP-P), prezentă la aproximativ o treime dintre pacienții cu PSP. PSP-P este asociată cu o patologie tau mai puțin severă și o distribuție mai restrânsă decât PSP clasică (Williams și Lees, 2009). PSP-P se caracterizează prin debut asimetric și un răspuns inițial moderat la levodopa (Boeve, 2012). Căderile și disfuncția cognitivă apar mai târziu în PSP-P decât în PSP clasică, fapt care poate fi asociat cu o supraviețuire mai mare (cu aproximativ 3 ani mai mult) la primul caz. La câțiva pacienți, anomaliile mișcărilor oculare și alte caracteristici ale PSP clasice nu apar niciodată (Sorbi *et al.,* 2012; Williams și Lees, 2009).

Alte trei variante, chiar mai puțin frecvente și studiate, sunt: PSP cu akinezie pură și blocarea mersului; PSP cu afazie progresivă non-fluentă; și PSP cu sindrom corticobazal, care se observă și în alte patologii.

Având în vedere severitatea și progresia rapidă a PSP, dar și a AMS, în contextul studiului *Natural History and Neuroprotection in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS),* a fost elaborată *scala NNIPPS-Parkinson plus ,* care, printre multe alte aspecte, include și evaluarea stării mentale.

6.2.2. Neuropatologie

Dintr-o perspectivă neuropatologică, PSP diferă de tulburările parkinsoniene analizate până în

prezent. PSP este o tautopatie cu patru repetiții, caracterizată prin acumularea de încurcături neurofibrilare și astrocitelor tufate. Globus pallidus, nucleul subtalamic, nucleul roșu, substantia

nigra, tegmentumul pontisului, striatumul, nucleul oculomotor, medulara și nucleul dentat sunt afectate în principal (Boeve, 2012; Williams și Lees, 2009). Gradul de afectare neocorticală variază în funcție de varianta PSP. În variantele PSP care se prezintă cu sindroame corticale focale, cum ar fi afazia progresivă nonfluentă și sindromul corticobazal, există o implicare corticală mai mare decât în PSP clasică. În variantele PSP care răspund la levodopa în tratamentul parkinsonismului, cum ar fi varianta akinetică pură cu tulburări de mers, există o patologie corticală mai mică și o degenerare mai severă a nucleilor cardinali, cum ar fi globus pallidus, nucleul subtalamic și substantia nigra, decât în PSP tipică. Figura 6.1 ilustrează diferitele tipuri de PSP discutate în funcție de distribuția anatomică a patologiei tau în axa corticosubcorticală (Williams și Lees, 2009).

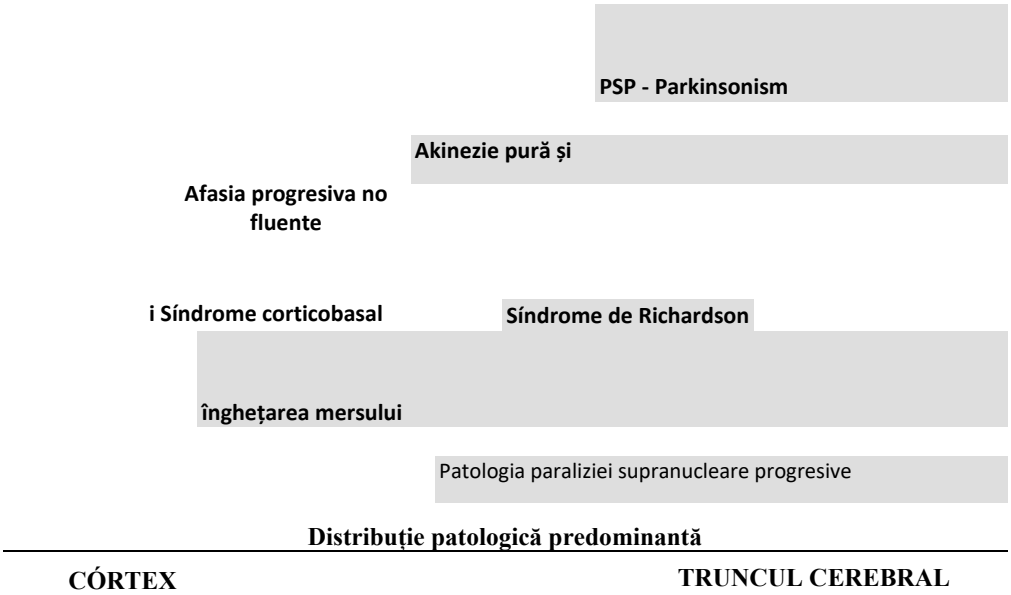

Figura 6.1. Distribuția anatomică a patologiei tau în diferitele tipuri de paralizie supranucleară progresivă .

Ca și în boala Parkinson, substantia nigra și aria tegmentală ventrală sunt afectate în PSP, deși mai sever. Această implicare modifică proiecțiile dopaminergice către cortexul motor și limbic, influențând funcția motorie, funcția executivă și trăsăturile comportamentale. Deși substantia nigra este, de asemenea, afectată în PSP-P, caracteristicile clinice care o diferențiază de PSP clasică, inclusiv tremorul și un răspuns moderat la levodopa, se pot datora unei

implicări mai mici a căilor dopaminergice extrastriatale (Williams și Lees, 2009). Studiile neurochimice demonstrează că procesul degenerativ în PSP implică nu numai sistemul dopaminergic nigrostriatal, ci și proiecții colinergice și GABAergice din nucleii striatului și trunchiului cerebral (Wenning *et al.,* 2011).

6.2.3. Neuroimagistică

De-a lungul anilor, s-au depus eforturi pentru a identifica caracteristicile neuroimagistice care ajută la creșterea preciziei diagnosticului PSP, care până acum a depins de criterii clinice.

Prin analiza RMN convențională, au fost identificate mai multe semne frecvent prezente în PSP, cum ar fi așa-numitul „semn colibri". Acest semn a fost descris prin observarea atrofiei caracteristice a mezencefalului rostral în planul sagital medial. Într-adevăr, în secțiunea sagitală medială a multor pacienți cu PSP, se poate observa ceea ce pare a fi capul și ciocul unei colibri sau chiar al unui pinguin uriaș, conform unor autori. Forma pedunculului cerebelos superior și atrofia mezencefalului („semnul colibri" în secțiunea sagitală medială și „semnul clopotului" în planul axial) au fost considerate mai specifice pentru diagnosticul PSP decât criteriile clinice. Prin urmare, aceste semne pot fi utilizate ca și criterii de cercetare. Cu toate acestea, sensibilitatea lor mai mică în comparație cu criteriile clinice le face mai puțin utile pentru practica clinică (Sauvaget și Litvan, 2012).

Studii recente încearcă să propună metode semicantitative de analiză. În contextul studiului NNIPPS, conceput pentru a evalua sistematic și semicantitativ severitatea afectării în PSP (și MSA), a fost dezvoltat un protocol standardizat de achiziție RMN și a fost propusă o nouă scală de clasificare neuroimagistică . Alte propuneri încorporează date DTI, deoarece acestea permit detectarea modificărilor microstructurale și a pierderii de fibre înainte ca atrofia macroscopică să fie evidentă la RMN-ul structural.

Alte propuneri interesante includ indici care permit discriminarea între pacienții cu PSP și cei cu boala Parkinson. Printre aceste propuneri, se remarcă *Indicele de Parkinsonism prin Rezonanță Magnetică* (MRPI), care a demonstrat o sensibilitate, specificitate și precizie ridicate în discriminarea între PSP și boala Parkinson probabilă și posibilă (Jones, 2011); și o precizie mai mare decât caracteristicile clinice în prezicerea evoluției parkinsonismelor neclasificabile drept PSP (Morelli *et al.,* 2011). MRPI se calculează folosind următoarea formulă: MRPI = (aria pontină/aria mezencefalică) x (lățimea pedunculului cerebelos mijlociu/lățimea pedunculului cerebelos superior) (vezi Figura 6.2).

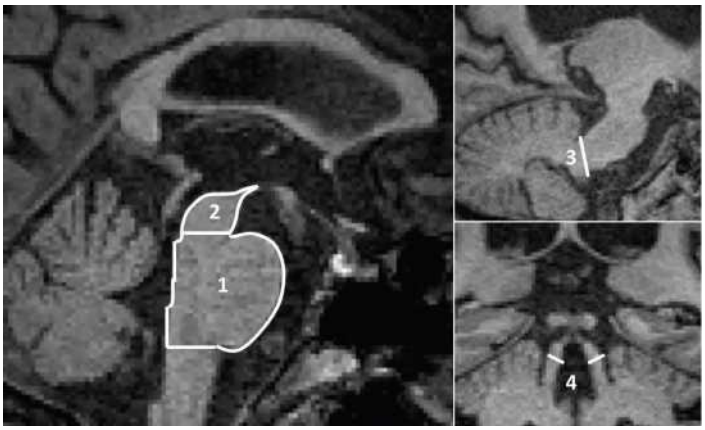

Figura 6.2. Măsurători efectuate pentru calcularea MRPI la un pacient cu Parkinson. 1 = aria pontului, 2 = aria mezencefalului, 3 = lățimea pedunculului cerebelos mijlociu, 4 = lățimea pedunculului cerebelos superior.

6.2.4. Neuropsihologie

Dificultățile cognitive în PSP par a fi o caracteristică clinică mai proeminentă decât se credea anterior. Mai mult de jumătate dintre pacienții cu PSP vor dezvolta modificări neuropsihologice și/sau neuropsihiatrice în primii doi ani de boală, în special cei cu forma clasică de PSP (Wenning *et al.,* 2011; Williams și Lees, 2009). Severitatea acestor modificări pe măsură ce boala progresează a condus la considerația că până la 70% dintre pacienții cu PSP pot dezvolta demență (Sorbi *et al.* , 2012). Cea mai caracteristică caracteristică a deficienței cognitive în PSP este, fără îndoială, disfuncția executivă precoce.

Chiar și la pacienții fără semne de demență, 74% au prezentat performanțe afectate la Bateria *de Evaluare Frontală* și 55% la subscala Inițiere/Perseverare a *Scalei de Evaluare a Demenței* . Utilizarea acestei subscale la pacienții cu PSP a relevat deficite executive la fel de severe sau mai severe decât cele observate la pacienții cu boala Parkinson, demență cu corpi Lewy și boala Alzheimer . S-a observat un deficit constant în fluența verbală, performanța fluenței fonetice fiind mai slabă decât fluența semantică. În ciuda acestui fapt, fluența semantică este, de asemenea, afectată. Cu toate acestea, la majoritatea pacienților care nu au încă demență, nu se observă nicio afectare în denumirea în confruntarea vizuală , măsurată prin Testul de Denumire Boston. Modificările limbajului și vorbirii, inclusiv apraxia de vorbire, sunt deosebit de proeminente în forma afazică de PSP.

Pacienții prezintă o procesare lentă a informațiilor, independent de încetinirea motorie. Apraxia ideomotorie este, de asemenea, observată la până la 40% dintre pacienți. În ceea ce

privește memoria, rezultatele găsite până în prezent sugerează o disfuncție frontostriatală mai degrabă decât una hipocampică, având în vedere disocierea observată între deficitul în reamintirea amintirilor întârziate și recunoașterea acestora.

În evaluarea neuropsihologică a PSP, trebuie acordată atenție la evaluarea funcțiilor vizuospațiale și vizuoconstructive folosind teste clasice, cum ar fi testul Rey Complex Figure, subtestul Block Design din bateriile Wechsler sau testul Benton Line Orientation. Deși acești pacienți pot prezenta performanțe afectate, aceasta ar putea fi o consecință a anomaliilor mișcării oculare și, prin urmare, nu ar trebui interpretată întotdeauna ca disfuncție spațială. Pentru a evalua corect aceste funcții, ar trebui utilizate teste care să permită diferențierea deficienței cognitive vizuospațiale și vizuoconstructive de problema mișcării oculare. O sugestie ar putea fi să se ceară pacientului să creeze un desen liber în loc să copieze; acest lucru ar reduce o parte din solicitările vizuale necesare pentru copiere.

Se observă, de asemenea, modificări ale personalității și comportamentului, cum ar fi creșterea anxietății sau, în special, apatia. Recent, mai multe studii au aprofundat problemele pe care pacienții cu PSP le întâmpină în interacțiunile lor sociale , parțial din cauza dificultăților în recunoașterea emoțiilor de bază (cum ar fi fericirea, tristețea, furia etc.), dar și din cauza afectărilor altor procese, cum ar fi empatia. A fost propusă existența unui deficit generalizat în cogniția socială, care împiedică integrarea stimulilor relevanți din punct de vedere social și interpretarea semnificației acestora.

Luate împreună, profilul disfuncției executive și modificările comportamentale, cum ar fi apatia, au fost asociate cu disfuncția frontostriatală caracteristică PSP.

6.3. Degenerarea corticobazală

Paralizia cerebrală bilaterală (PCB) este cea mai puțin frecventă dintre bolile considerate parkinsonisme atipice. De obicei, apare în jurul vârstei de 64 de ani (variind între 45 și 77 de ani) și durează aproximativ 7 ani (cu o durată aproximativă de 2 până la 13 ani).

Nu trebuie să confundăm BCD cu sindromul corticobazal. Așa-numitul sindrom corticobazal a fost considerat în mod tradițional manifestarea clinică a BCD. Acum se știe că sindromul corticobazal poate fi datorat altor patologii. Astfel, sindromul corticobazal nu este specific BCD și este considerat, de exemplu, unul dintre fenotipurile sau variantele atipice ale PSP descrise recent.

În 2013, au fost propuse noi criterii pentru diagnosticul displaziei corticobazale (CBD) pe baza unei analize a literaturii de specialitate și a unui consens între specialiștii în neurologie comportamentală, neuropsihologie și tulburări de mișcare (Armstrong *și colab., 2013). Pentru a ține cont de heterogenitatea clinică datorată modificării patologice a CBD* , sunt prezentate două tipuri de criterii. Primul este un criteriu mai specific pentru CBD probabil, care maximizează posibilitatea diagnosticării sindromului corticobazal clasic fără contaminare cu alte patologii. Al doilea este un criteriu mai larg pentru CBD posibil, care include alte

manifestări compatibile cu implicarea subiacentă a proteinei tau (vezi Tabelul 6.3).

Tabelul 6.3. Criterii de diagnostic pentru degenerarea corticobazală (criterii de includere)

	Criterii de cercetare clinică pentru DCB sporadic probabil	*Criterii clinice pentru un posibil DCB*
Prezentare	Debut insidios și progresie treptată	Debut insidios și progresie treptată
Durata minimă a simptomelor	1 an	1 an
Vârsta de începere	> 50 de ani	Nu există un minim.
Istoric familial (2 sau mai mulți membri ai	Exclus	Permis
Fenotipuri permise	• SCB probabil sau • SFCE sau VNA plus cel puțin o caracteristică SCB	• SCB posibil sau • SFCE sau VNA sau • SPSP plus cel puțin o caracteristică a SCB
Mutație genetică care afectează tau (de exemplu, MAPT)	Exclus	Permis

Abrevieri: DCB, degenerare corticobazală; SCB, sindrom corticobazal; SFCE, sindrom frontal spațial-comportamental; SPSP, sindrom de paralizie supranucleară progresivă; VNA, variantă nonfluentă/agramatică a afaziei progresive primare.

Criteriile de excludere includ prezența demenței cu corpi Lewy, indicată de caracteristici precum tremorul de repaus sau un răspuns bun și susținut la levodopa (tipic bolii Parkinson idiopatice) sau halucinații (mai caracteristice bolii Parkinson și demenței cu corpi Lewy decât paraliziei cerebrale). Dovezile sindromului motor acut sever (SMS), cum ar fi disfuncția autonomă sau semnele predominant cerebeloase, sunt, de asemenea, considerate un criteriu de excludere .

Aceste criterii menționează diferitele fenotipuri sau manifestări clinice ale DCB, ale căror caracteristici sunt detaliate în Tabelul 6.4.

Tabelul 6.4. Sindroame clinice sau fenotipuri degenerarea corticobazală

Sindromul	*Caracteristici*

Sindromul corticobazal probabil (SBC)	Prezentare asimetrică a 2 dintre următoarele: • Akinezie sau rigiditate la nivelul membrelor • Distonie la nivelul membrelor • Mioclonia membrelor plus 2 dintre următoarele: • Apraxia orobucală sau a membrelor • Deficit senzorial cortical • Sindromul mâinii străine (mai mult decât o simplă - ridicare)
Sindromul corticobazal (SCB) posibil	Prezentarea poate fi simetrică sau poate avea una dintre următoarele forme: • Akinezie sau rigiditate la nivelul membrelor • Distonie la nivelul membrelor • Mioclonia membrelor plus 1 dintre următoarele: • Apraxia orobucală sau a membrelor • Deficit senzorial cortical • Sindromul mâinii străine (mai mult decât o simplă ridicare)

Sindromul spațial comportamental frontal (SSFF)	Două dintre următoarele: • Disfuncție executivă • Schimbări de comportament sau personalitate • Deficite vizuospațiale
Variantă afazie progresivă primară (ANV) non-fluentă/agramatică	Vorbire dificilă, negramatică, plus sau cel puțin unul dintre următoarele: • înțelegerii unui singur cuvânt • Vorbire caracterizată prin producție distorsionată, ezitantă (apraxie de vorbire)
Sindromul de paralizie supranucleară progresivă (PSPS)	Trei dintre următoarele: • Akinezie sau rigiditate axială sau simetrică a extremităților • Instabilitate posturală sau căderi • Incontinență urinară • Schimbări de comportament • Paralizie supranucleară verticală a privirii sau viteză scăzută a mișcărilor saccadice verticale

sporadice sunt mai frecvente . De asemenea, la fel ca PSP, BDD este asociată cu haplotipul H1 al genei tau. Neuropatologia BDD este caracterizată prin depuneri de patru repetiții tau în neuronii corticali și striatali și prin prezența gliei care formează plăci astrocitare și leziuni filiforme care afectează substanța albă și cenușie (Wenning *et al.,* 2011). În general, patologia tau în BDD are o distribuție mai corticală decât în PSP, deși există o suprapunere semnificativă (Williams și Lees, 2009). În cele din urmă, este posibil ca diferitele sindroame clinice să corespundă unei afectări topografice distincte (Wenning *et al.,* 2011). Prin urmare, degenerarea asimetrică frontoparietală și a ganglionilor bazali descrisă în raport cu fenotipul clasic al sindromului corticobazal nu poate fi generalizată la toate cazurile de carcinom bazocelular. În prezent, studiile neuroimagistice sunt rare și neconcludente.

În ceea ce privește neuropsihologia paraliziei cerebrale (PC), criteriile de diagnostic anterioare excludeau debutul precoce al demenței, dar acum se acceptă faptul că demența este o caracteristică proeminentă în multe cazuri (Armstrong *și colab.* , 2013). Demența este mai frecventă la pacienții cu PC care nu prezintă sindromul corticobazal clasic (Sorbi *și colab.,* 2012).

În contextul paraliziei cerebrale (PC), au fost descrise modificări neuropsihologice și

neuropsihiatrice, predominant corticale, cu afectare cognitivă și modificări comportamentale în general. Afectarea cognitivă este prezentă la jumătate dintre pacienți de la debutul bolii și ajunge până la 70% din cazuri pe măsură ce boala progresează. Tipul de afectare cognitivă nu este încă bine definit. Au fost descrise modificări în: funcția executivă în general, flexibilitatea cognitivă, fluența fonetică, învățarea episodică (dar nu și memoria), înțelegerea verbală, organizarea perceptivă și funcțiile vizuospațiale, deși acestea din urmă nu sunt prezente în mod constant. Apraxia este prezentă în aproximativ 57% din cazuri, apraxia ideomotorie fiind subtipul cel mai frecvent descris. Evaluarea apraxiei este îngreunată sau chiar împiedicată de prezența distoniei, bradikineziei și rigidității. În 30% din cazuri, este descris sindromul mâinii străine, în care pacienții ignoră o mână în activitățile zilnice sau chiar au sentimentul că nu este a lor și „umbla liber". Afazia este o complicație frecventă (52%), chiar și la începutul bolii (40%). A fost descrisă și prezența apraxiei de vorbire . Aproximativ jumătate din cazuri prezintă tulburări neuropsihiatrice, cum ar fi depresia, și modificări comportamentale, cum ar fi apatia, comportamentul bizar sau antisocial, modificări de personalitate, iritabilitatea , dezinhibiția și hipersexualitatea.

Cu acest profil neuropsihologic, nu este surprinzător faptul că mulți pacienți cu paralizie cerebrală sunt considerați a avea boala Alzheimer. Rămâne de văzut dacă, odată ce criteriile de diagnostic recente vor fi consolidate și cele patru sindroame prezentate vor fi luate în considerare , neuropsihologia paraliziei cerebrale va dobândi relevanța pe care o merită.

Boala Huntington și alte tulburări de mișcare

Boala Huntington (BH) nu este o boală comună. Studiul său ar putea fi considerat mai puțin important decât cel al altor boli deja discutate în capitolele anterioare, cum ar fi boala Alzheimer sau boala Parkinson, care sunt mult mai răspândite. Cu toate acestea, BH are caracteristica unică de a fi previzibilă și, prin urmare, devine boala neurodegenerativă în care intervențiile pot fi implementate cel mai devreme și se poate studia impactul acestora asupra întârzierii sau chiar prevenirii apariției simptomelor. Cu alte cuvinte, BH a devenit un model pentru studiul terapiilor neuroprotectoare.

De-a lungul anilor, s-au făcut multe progrese în înțelegerea acestei boli, dar mai puține în tratamentul ei. Același lucru este valabil și pentru alte boli neurodegenerative cu o componentă motorie și afectare neuropsihologică din ce în ce mai evidentă, cum ar fi bolile neuronilor motori (scleroza laterală amiotrofică, SLA) sau unele tipuri de degenerescență cerebeloasă. În toate acestea, există o nevoie urgentă de a găsi terapii neuroprotectoare.

7.1. Boala Huntington

În Evul Mediu, unii pacienți cu mișcări spasmodice care semănau cu dansul făceau pelerinaje la capela Sfântului Vitus din Ulm, Germania, sperând că sfântul îi va vindeca. Se spunea că sufereau de dansul Sfântului Vitus. În 1872, medicul american George Huntington a descris coreea ereditară după ce a descoperit o familie în care mama și fiica prezentau mișcări involuntare, deteriorare mentală progresivă și tendințe suicidare. Un secol mai târziu, acești pacienți aveau să fie diagnosticați cu o boală autosomal dominantă numită boala Huntington (BH).

Boala Huntington (BH) este caracterizată prin apariția treptată a simptomelor motorii, cognitive și comportamentale la adulții tineri. Diagnosticul se pune de obicei în jurul vârstei

de 40 de ani, deși debutul simptomelor poate varia de la copilărie până la bătrânețe (Shoulson & Young, 2011).

Prevalența bolii Huntington (HD) variază în funcție de locație. În lumea occidentală , prevalența este de 4 până la 10 cazuri la 100.000 de persoane. În Europa, prevalența este mai mare decât în Statele Unite, cu aproximativ 45.000 de persoane care prezintă boala. Pentru fiecare persoană cu HD, există cinci persoane expuse riscului, fie pentru că au un părinte sau un frate afectat, fie pentru că prezintă simptome clinice sugestive (fără antecedente familiale confirmate de HD). Dintre aceste cinci persoane expuse riscului, două vor dezvolta boala, iar trei nu. Din 1993 (anul descoperirii genei HD), persoanele expuse riscului au putut afla dacă sunt purtătoare ale genei cu un simplu test de sânge, dar majoritatea preferă să trăiască cu incertitudinea. Diagnosticul prenatal este, de asemenea, posibil . Într-un studiu european efectuat pe 305 persoane care au fost supuse unui diagnostic prenatal, 43% au prezentat un risc ridicat de a dezvolta boala Huntington, însă opt dintre sarcini (6%) au fost duse la termen. Având în vedere posibilitatea de a fi nevoie să se ia în considerare avortul fătului afectat sau cu risc crescut, în ultimii ani unele țări au oferit diagnosticul genetic preimplantațional pentru a se asigura că sarcina se realizează cu embrionul selectat (Ross și Tabrizi, 2011; Shoulson și Young, 2011).

7.1.1. Aspecte clinice și diagnostice

Boala Huntington (BH) este cauzată de o expansiune a 36 sau mai multe repetiții de triplet CAG (citozină-adenină-guanină) în gena HTT sau IT15 de pe brațul scurt al cromozomului 4p16.3, care codifică proteina huntingtină. Boala se transmite autosomal dominant, cu penetranță dependentă de vârstă. Numărul de repetiții este invers proporțional cu vârsta de debut. Adică, cu cât sunt mai multe repetiții, cu atât boala începe mai devreme. Persoanele care au moștenit între 36 și 39 de repetiții au penetranță incompletă sau pot dezvolta boala abia foarte târziu în viață. Cu toate acestea, cel mai frecvent (în 90% din cazuri) se prezintă expansiuni în intervalul 40-55 de repetiții și se dezvoltă boala la adulți tineri sau de vârstă mijlocie, între 30 și 50 de ani. Când boala începe înainte de vârsta de 20 de ani, se numește BH juvenilă. În majoritatea acestor cazuri juvenile, lungimea repetițiilor triplete CAG este mai mare de 55, iar în 75% din cazuri, tatăl este părintele afectat. Prin urmare, vârsta de debut depinde în primul rând de numărul de repetiții și, într-o măsură mai mică, de genele modificatoare și factorii de mediu. Cu toate acestea, lungimea repetițiilor CAG nu pare să aibă aceeași relevanță pentru rata cu care boala progresează (Roos, 2010; Ross și Tabrizi, 2011; Shoulson și Young, 2011).

Odată ce se manifestă, boala Huntington (BH) urmează o evoluție lentă, dar inexorabil progresivă, iar datele indică o rată de supraviețuire de 15 până la 20 de ani de la debutul simptomelor (Ross și Tabrizi, 2011). Cea mai frecventă cauză de deces la acești pacienți este pneumonia, urmată de suicid (Roos, 2010).

Diagnosticul bolii Huntington (BH) la o persoană cu risc se bazează pe prezența următoarelor simptome motorii: coree, distonie, bradicinezie sau lipsă de coordonare. Cele mai caracteristice semne motorii sunt mișcările coreice involuntare . Inițial, aceste mișcări apar la nivelul extremităților distale, cum ar fi degetele de la mâini și de la picioare, precum și la unii mușchi faciali. La început, acestea pot părea mișcări nervoase unui observator neantrenat . Treptat, pacienții dezvoltă un mers instabil și par să meargă în stare de ebrietate. În timp, mișcările anormale se generalizează la mușchii mai proximali și axiali și însoțesc pacientul în timp ce este treaz. Disartria și disfagia vor crește pe măsură ce boala progresează. Pacienții pot prezenta, de asemenea, inițial distonie, sau mișcări lente, și creșterea tonusului muscular, ducând la posturi anormale. Deși coreea este de obicei simptomul predominant inițial, în timp, cele mai invalidante simptome devin rigiditate, bradicinezie progresivă și lipsă de coordonare. Luate împreună, progresia acestor simptome motorii va împiedica în cele din urmă pacientul să se dea jos din pat, să facă duș, să se îmbrace , să facă curățenie în casă sau să gătească, ba chiar și mâncatul va deveni foarte dificil (Roos, 2010).

Deși simptomele motorii sunt ceea ce toată lumea asociază cu boala Huntington, acum se știe că simptomele neuropsihologice și neuropsihiatrice pot fi primele care apar, chiar și cu câțiva ani înainte de manifestarea afectării motorii (Ross și Tabrizi, 2011).

Pe lângă triada simptomelor principale (motorice, neuropsihologice și neuropsihiatrice), boala Huntington (BH) include și alte simptome mai puțin cunoscute, cum ar fi pierderea în greutate. Pacienții cu BH pierd în greutate nu numai din cauza dificultăților motorii de a mânca și de a înghiți, așa cum era de așteptat, ci și din cauza pierderii neuronale din hipotalamus. Chiar și în faza prodromală, înainte de manifestarea bolii și, prin urmare, înainte de apariția simptomelor motorii care afectează alimentația, se poate observa o pierdere lentă, dar constantă, a masei corporale. Recent, au fost descrise și modificări ale somnului și ale ritmului circadian, precum și semne de afectare a sistemului nervos autonom care duc la episoade de transpirație abundentă (Roos, 2010; Shoulson și Young, 2011).

În prezent, diagnosticul bolii Huntington (BH) necesită doar dovezi ale afectării motorii, cu sau fără modificări neuropsihologice și neuropsihiatrice. Combinarea afectării motorii cu un istoric familial pozitiv este suficientă pentru diagnostic. Nu sunt necesare alte dovezi obținute prin analize de sânge sau tehnici imagistice. În cazurile fără antecedente familiale cunoscute, tehnica preferată ar fi testarea ADN pentru a determina minimum 36 de repetiții CAG în gena HTT de pe cromozomul 4. Consimțământul informat al pacientului este necesar pentru toate testele de diagnostic datorită implicațiilor pentru pacient și familia sa, ca indivizi potențial afectați (Roos, 2010).

Diagnosticul diferențial include alte cauze genetice (fenocopii ale HD sau, cu alte cuvinte, cazuri cu diagnostic clinic de HD dar fără mutația genetică ce o caracterizează), afecțiuni reumatice, coreea indusă de medicamente și unele afecțiuni sistemice.

Evaluarea clinică a principalelor caracteristici și a evoluției bolii Huntington poate fi efectuată utilizând *Scala Unificată de Evaluare a Bolii Huntington (UHDRS), utilizată pe*

scară largă. UHDRS include evaluarea aspectelor motorii , cognitive și comportamentale , precum și măsurarea gradului de independență și funcționalitate. De asemenea, permite măsurarea capacității funcționale totale prin cuantificarea abilității pacientului de a efectua activități de bază și instrumentale ale vieții de zi cu zi.

Boala Huntington (BH) nu are leac. Tratamentele farmacologice actuale urmăresc ameliorarea simptomelor și semnelor descrise, în special a celor neuropsihiatrice, pentru a îmbunătăți pe cât posibil calitatea vieții pacienților și a familiilor acestora. Intervenția chirurgicală pentru coree a fost prescrisă în foarte puține cazuri (Roos, 2010). Intervențiile non-farmacologice sunt, de asemenea, luate în considerare pentru simptomele neuropsihologice și neuropsihiatrice .

7.1.2. Neuropatologie și neuroimagistică

Alterarea proteinelor specifice în anumite regiuni ale sistemului nervos este punctul de plecare pentru multe dintre bolile neurodegenerative discutate în acest manual. Statutul său de model, în ciuda prevalenței sale relativ scăzute, a contribuit la proliferarea studiilor axate pe fiziopatologia bolii Huntington și căutarea biomarkerilor.

Nu este surprinzător faptul că există grupuri consacrate care studiază boala Huntington, cum ar fi *Grupul de Studiu Huntington* și *Rețeaua Europeană a Bolilor Huntington ,* și că există peste 20 de studii multicentrice active (Shoulson și Young, 2011).

A) Neuropatologie

Boala Huntington (BH) este cauzată de o mutație a proteinei huntingtină, sau Htt. Htt mutată este caracterizată printr-un număr crescut de repetiții de glutamină sau o repetiție anormal de lungă de poliglutamină. În starea sa normală, codificată de mai puțin de 36 de repetiții CAG, Htt este exprimată pe scară largă atât în interiorul, cât și în afara sistemului nervos și este prezentă în diverse compartimente celulare, inclusiv nucleul, complexul Golgi, mitocondriile, microtubulii și structurile veziculare din neurite și sinapse. Prezența sa omniprezentă este în concordanță cu marea varietate de interacțiuni descrise cu alte proteine și multitudinea de funcții pe care le îndeplinește, de la endocitoză și transportul veziculelor până la comunicarea celulară, apoptoză, reglarea transcripțională și metabolismul energetic.

Expresia răspândită a sclerozei laterale hipertrofice (HLS) normale nu se reflectă în implicarea selectivă inițială cauzată de HLS mutant. Neuropatologia bolii Huntington (HD) este caracterizată prin pierderea selectivă a neuronilor spinoși de dimensiuni medii din striat , începând cu capul nucleului caudat dorsomedial și progresând spre striatul ventrolateral (Paulsen, 2009; Shoulson și Young, 2011). În HD, se pierd până la 95% dintre neuronii spinoși

GABAergici care se proiectează spre globus pallidus și substantia nigra și care sunt cheia - mișcărilor involuntare caracteristice bolii. Semne și simptome subtile care încep cu ani înainte de diagnosticarea pacientului sunt legate de modificări neurobiologice, cum ar fi atrofia striatală (Ross și Tabrizi, 2011).

Diversele tipuri de afectare motorie observate în boala Huntington (BB) pot fi explicate prin implicarea căilor antagoniste care leagă ganglionii bazali și cortexul, căi care au fost introduse în Capitolul 5, când s-a descris boala Parkinson . Astfel, mișcările coreice inițiale în BB pot fi cauzate în principal de disfuncție și, în cele din urmă, de pierderea neuronilor pe calea indirectă care leagă ganglionii bazali și cortexul. Distonia, incoordonarea și mișcările oculare anormale, care apar de obicei mai târziu în BB, pot rezulta din afectarea sau pierderea ulterioară a neuronilor pe calea directă (Shoulson și Young, 2011).

În încercarea de a explica implicarea particulară a striatumului, în ciuda expresiei cerebrale și corporale larg răspândite a Htt, s-a emis ipoteza că aceasta s-ar putea datora unei anumite susceptibilități la pierderea aportului de factor neurotrofic BDNF *(factor neurotrofic derivat din creier) în proiecțiile corticostriatale* sau poate susceptibilității excitotoxice a proiecțiilor corticale glutamatergice (Ross și Tabrizi, 2011). În ceea ce privește această ultimă ipoteză, s-a sugerat că implicarea căii directe ar putea apărea mai devreme decât se credea anterior, având în vedere eliberarea modificată de glutamat în striatum și deconectarea sa consecventă de cortex.

În stadiile inițiale ale bolii Huntington, alterarea caracteristică menționată anterior a striatumului pare să predomine, mai degrabă decât implicarea cortexului sau a altor structuri subcorticale (Paulsen, 2009). Cu toate acestea, studii recente acumulează dovezi ale implicării cortexului cerebral, a substanței albe subcorticale, a talamusului și, în special, a nucleului hipotalamic în stadiile incipiente ale bolii Huntington (Ross și Tabrizi, 2011).

În cazurile avansate, este prezentă atrofie cerebrală difuză (Ross și Tabrizi, 2011). În aceste stadii ulterioare, creierul pacienților cu boala Huntington poate cântări cu până la 400 g mai puțin decât greutatea medie a creierului de 1.300-1.400 g la un individ neafectat. Această atrofie semnificativă se datorează implicării proeminente a nucleilor caudat și putamen , precum și pierderii neuronale severe în straturile profunde ale cortexului cerebral. Hipocampul și talamusul sunt, de asemenea, afectate. Substanța albă, inclusiv corpul calos, prezintă, de asemenea, atrofie. Atrofia corticală progresează de la cortexul senzoriomotor la cortexul occipital, parietal și limbic (Shoulson și Young, 2011). Aparent, progresia este de la cortexul unimodal la cel multimodal, ceea ce ar putea fi inversul a ceea ce se întâmplă în boala Alzheimer .

Majoritatea trăsăturilor caracteristice ale bolii Huntington (BH) pot fi atribuite degenerării sistemului nervos central, dar nu tuturor. Acesta ar fi cazul slăbiciunii musculare, disfuncției metabolice și modificărilor endocrine. În ceea ce privește modificările metabolice, atât în interiorul, cât și în afara sistemului nervos, există dovezi că pacienții cu BH prezintă modificări

ale homeostaziei colesterolului, precum și deficite energetice, chiar și în fazele presimptomatice (Ross și Tabrizi, 2011).

Interesul actual pentru înțelegerea fiziopatologiei bolii Huntington (BH) și puterea grupurilor de cercetare implicate ne-ar putea permite în curând să distingem care semne și simptome ale BH sunt explicate prin moartea neuronală și care prin disfuncție celulară. Această distincție, într-o boală previzibilă, ar putea fi esențială pentru deciziile de intervenție.

B) Neuroimagistică

Obținerea de biomarkeri este una dintre principalele motivații în studiile de neuroimagistică în boala Huntington. Studiile prospective, multicentrice, longitudinale, precum PREDICT - HD și TRACK-HD, își propun să găsească biomarkeri sensibili pentru a detecta caracteristicile fiecărui pacient.

Volumul striatumului și atrofia sa progresivă reprezintă în mod clar unul dintre cei mai buni candidați pentru a fi un biomarker fiabil. Atrofia striatumului începe devreme și continuă neîntrerupt în timpul fazei prodromale (cu genetică pozitivă, dar fără semne motorii semnificative). Apoi continuă în perioada simptomatică după diagnosticarea bolii (Ross și Tabrizi, 2011). Volumetria standard a imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) o poate detecta cu cel puțin 15 ani înainte de debutul bolii și se consideră că la momentul diagnosticării striatumul a atins deja 50% din reducerea sa (Paulsen, 2009; Shoulson și Young, 2011). Într-un studiu TRACK-HD cu urmărire de 12 luni, ratele de atrofie caudată au fost cu 1,37% mai mari la persoanele cu boală Huntington asimptomatică și cu 2,86% mai mari în stadiile incipiente ale bolii decât la grupul de control. S-ar putea considera că măsurarea volumului striatumului poate adăuga precizie estimării vârstei de debut a bolii realizată prin numărul de repetiții CAG (Paulsen, 2009).

În faza preclinică a bolii Huntington (HD), nu numai că s-a observat o reducere a volumului nucleilor striatali , dar studiul TRACK-HD a arătat că atrofia cerebrală globală a crescut semnificativ pe parcursul unui an în comparație cu grupul de control, atât la pacienții asimptomatici, cât și la cei cu HD incipient. Atrofia cerebrală globală a fost cu 0,20% mai mare la pacienții asimptomatici și cu 0,60% mai mare la pacienții cu HD incipient. În plus, subțierea corticală precede manifestarea simptomelor clinice cu ani (Shoulson și Young, 2011). În ceea ce privește cortexul, în faza preclinică a HD a fost descrisă o reducere a concentrației de substanță cenușie prefrontală dorsolaterală. Odată ce boala Huntington (HD) a fost diagnosticată, reducerea cortexului și insulei prefrontale dorsolaterale , precum și a striatumului, este mai mare și mai bilaterală decât în faza preclinică (Lambrecq *et al.,* 2013). Modificări în regiunea hipotalamică au fost observate și cu cel puțin un deceniu înainte de diagnosticul clinic al bolii Huntington. Se pare că substanța cenușie hipotalamică este suficientă pentru a distinge purtătorii genei Huntington de grupul de control.

Substanța albă subcorticală poate fi un biomarker prodromal și evident al bolii Huntington, similar cu atrofia striată (Ross și Tabrizi, 2011). Atrofia substanței albe este evidentă în faza prodromală și este chiar mai pronunțată decât modificările observate în

substanța cenușie corticală. La fel ca atrofia striată, atrofia substanței albe poate fi detectată cu cel puțin 15 ani înainte de debutul bolii și progresează continuu în timpul fazei prodromale (Shoulson și Young, 2011). Încă nu se știe dacă modificările substanței albe sunt primare sau secundare degenerării precoce a rețelelor funcționale (Ross și Tabrizi, 2011).

O meta-analiză recentă concluzionează că procesele neurodegenerative asociate cu boala Huntington, măsurate prin reducerea concentrației de substanță cenușie, încep în emisfera stângă și se răspândesc în emisfera contralaterală în timpul evoluției inexorabile a bolii. Modificările substanței cenușii, în special măsurarea volumului striatal stâng în raport cu cel drept, ar putea reprezenta un biomarker important pentru caracterizarea diferitelor etape ale progresiei bolii (Lambrecq *et al.,* 2013).

Constatările obținute cu tehnici structurale sunt completate de cele obținute prin neuroimagistică funcțională. În plus, tehnicile funcționale pot adăuga o sensibilitate mai mare în identificarea disfuncției înainte de apariția modificărilor structurale (Ross și Tabrizi, 2011). Deși descoperirile sunt încă controversate, utilizarea acestor tehnici a permis cercetătorilor să observe, cu ani înainte de diagnostic, o activitate crescută în unele regiuni corticale sau subcorticale, cum ar fi talamusul. Aceste modificări au fost interpretate ca mecanisme compensatorii . Supraactivarea acestor regiuni întârzie apariția simptomelor. Analiza combinată a rețelelor neuronale prezintă un interes deosebit pentru obținerea de biomarkeri; de exemplu, relația dintre scăderea funcției striatale și creșterea funcției în regiuni precum talamusul, ambele începând cu ani înainte de diagnosticul bolii Huntington (BH). Majoritatea descoperirilor susțin implicarea sistemului frontostriatal în BH. Cu toate acestea, au fost identificate și modificări ale altor rețele, cum ar fi rețeaua frontoparietală, fără a afecta funcția striatală. Acest lucru a condus la sugestia că degenerarea corticală precede modificările striatale (Paulsen, 2009). Sunt necesare studii neuroimagistice funcționale suplimentare pentru a clarifica mecanismele compensatorii și, dacă există, ordinea implicării.

7.1.3. Neuropsihologie

Boala Huntington este diagnosticată pe baza semnificației clinice a simptomelor motorii. Cu toate acestea, modificările cognitive și comportamentale însoțitoare sunt cele care pun o povară mai mare asupra familiilor și sunt cel mai puternic asociate cu declinul funcțional și chiar cu instituționalizarea pacientului (Paulsen, 2011).

Persoanele cu boala Huntington (BB) prezintă o viteză de procesare încetinită , funcții perceptive afectate, funcții executive și unele tipuri de memorie. Aproximativ 40% dintre cei care vor dezvolta în cele din urmă BB îndeplinesc criteriile pentru insuficiență cognitivă ușoară (MCI). Conform *Grupului de studiu Huntington, în contextul studiului PREDICT-HD, MCI non* - amnestic este mai frecvent decât MCI amnestic, iar MCI cu un singur domeniu este

mai frecvent decât MCI cu domenii multiple. Cel mai frecvent deficit în MCI non-amnestic cu un singur domeniu care precede BB este viteza de procesare încetinită sau afectată, urmată de memoria episodică afectată .

În căutarea primilor indicatori cognitivi ai bolii Huntington (HD), un studiu PREDICT-HD a administrat 19 teste neuropsihologice la 738 de participanți cu mutația HD, clasificați în funcție de probabilitatea lor de a dezvolta boala. Tabelul 7.1 prezintă, în ordinea importanței, testele (sau scorurile) capabile să diferențieze grupul de persoane care au dezvoltat boala în decurs de 9 ani de grupul de indivizi sănătoși (Paulsen, 2011) .

Tabelul 7.1. Teste ordonate de la cea mai mare la cea mai mică capacitate de a caracteriza persoanele care vor dezvolta boala Huntington în mai puțin de 9 ani

- Producția de timp în alternarea degetelor mari
- Atingere rapidă cu degetul arătător nedominant
- Sarcină de recunoaștere a emoțiilor
- Testul de identificare a mirosului de la Universitatea din Pennsylvania
- Test de simboluri și cifre
- Testul de învățare verbală Hopkins - Învățare totală revizuită
- Sarcină cu două variante de răspuns
- Testul de realizare a traseului B
- Sarcină cu secvență de indicii: utilizarea informațiilor în rezolvarea problemelor
- Sarcină simplă cu timp de răspuns
- Lamina color del test de Stroop
- Lectura de cuvinte del test de Stroop
- Sarcină cu 2 spate
- Interferența testului de Stroop
- Testul de creare a traseului A
- Fluidizarea fonetică verbală
- Litere și numere (WAIS)
- Sarcină de învățare bazată pe reguli din categorie: Bazată pe reguli

Abrevieri: WAIS *, Scala Wechsler a Inteligenței pentru Adulți.*

În ciuda puterii predictive care poate fi atribuită sarcinilor individuale, cele mai fiabile rezultate provin din utilizarea combinată a testelor neuropsihologice. Astfel, de exemplu, testele prezentate în Tabelul 7.1 explică doar 0,2% până la 9,7% din varianță în estimarea proximității diagnostice, în timp ce bateria de teste în ansamblu explică 34% din varianță.

a fost efectuată o analiză factorială a majorității acestor teste . Rezultatele au arătat că factorii de planificare/viteză motorie și de procesare perceptivă au fost singurii predictori ai timpului până la diagnosticare, după ajustarea pentru anii estimați până la diagnosticare în

funcție de vârstă și numărul de repetiții CAG, precum și pentru scala UHDRS. O creștere cu 1 punct a factorului de planificare/viteză motorie (performanță mai slabă) ar putea prezice o scădere cu 9% a timpului până la diagnosticare. O creștere cu 1 punct a factorului perceptiv (performanță mai bună) ar putea prezice o creștere cu 19% a timpului până la diagnosticare. Ceilalți factori cognitivi nu au contribuit la predicție.

A) Percepția

Poate că primul deficit care poate fi detectat la majoritatea pacienților cu boala Huntington este incapacitatea de a recunoaște emoțiile, chiar și cu ani înainte de a primi un diagnostic. Această incapacitate de a identifica ce emoție exprimă o față sau chiar o anumită intonație nu se explică prin dificultăți în înțelegerea sau amintirea emoțiilor, deoarece aceste abilități sunt intacte . Emoțiile legate de dezaprobarea socială, cum ar fi respingerea sau furia, sunt cele mai frecvente și afectate în mod disproporționat în boala Huntington. Acest lucru ar putea explica dificultățile tot mai mari în relațiile sociale pe care le prezintă acești pacienți (Paulsen, 2011).

Într-unul dintre studiile PREDICT-HD, numărul de ani rămași până la un diagnostic clinic al bolii Huntington a fost estimat pentru fiecare participant, utilizând vârsta și numărul de repetiții CAG. Pe baza acestor date, au fost formate subgrupuri și comparate în diverse teste neuropsihologice. Dintre cele 19 teste utilizate în studiu, *sarcina de recunoaștere a emoțiilor* a fost singura care a diferențiat grupul fără mutație de cei cu mutație, despre care s-a estimat că mai sunt la mai mult de 15 ani distanță de diagnostic. În plus, performanța la *sarcina de recunoaștere a emoțiilor* a arătat o diferență de 1,1 deviații standard (mărimea efectului) între grupul neafectat și grupul estimat că va dezvolta boala în mai puțin de 9 ani (Paulsen, 2011).

Deficitele în percepția și clasificarea emoțiilor precum respingerea, furia sau tristețea, la pacienții Huntington cu experiență afectivă normală, au fost legate de atrofia zonelor relevante pentru emoție, cum ar fi insula și cortexul orbitofrontal, și de alte zone, cum ar fi cortexul prefrontal dorsal și hipocampusul.

În plus, dar tot în contextul percepției, s-a observat că, cu ani înainte de a primi un diagnostic de boală Huntington, pacienții prezintă deja dificultăți în recunoașterea mirosurilor, chiar dacă sunt capabili să le detecteze sau chiar să le amintească. Acesta este motivul pentru care testele de identificare a mirosurilor, cum ar fi testul de identificare a mirosurilor de la *Universitatea din Pennsylvania,* arată diferențe de mai mult de o deviație standard între grupul de control și indivizii despre care se estimează că vor dezvolta boala în următorii 9 ani (Paulsen, 2011).

Conform unuia dintre cele mai recente studii PREDICT-HD, factorul de percepție senzorială format de *sarcina de recunoaștere a emoțiilor* și *sarcina de identificare a mirosurilor de la Universitatea din Pennsylvania* a fost unul dintre cei doi predictori ai momentului diagnosticului, după ajustarea pentru anii estimați de la diagnostic în funcție de

vârstă și numărul de repetiții CAG și pentru scala UHDRS.

Unele studii de sinteză menționează, de asemenea, dificultăți visuoperceptuale, visuo-spațiale și visuoconstructive.

B) Viteza

Celălalt predictor al momentului diagnostic este planificarea/viteza motorie (compusă din *sarcina de timp de reacție cu două alegeri* , *sarcina de secvențiere a mișcărilor cu indicii* , *sarcina de viteză maximă de atingere* și *sarcina de sincronizare ritmică*). Persoanele cu risc de a dezvolta boala Huntington pot începe să observe un anumit declin, deoarece obosesc mai ușor și le ia mai mult timp să îndeplinească sarcinile mentale de rutină (Paulsen, 2011). Deficitul de viteză precoce ar putea fi, de asemenea, în concordanță cu deteriorarea progresivă a substanței albe.

Aceiași autori ai PREDICT-HD care au descoperit că factorul de planificare/viteză motorie este un predictor puternic al timpului estimat până la diagnostic presupun că alterarea acestei funcții poate fi mediată de disfuncția circuitului motor (nucleul putamen, talamusul, aria motorie suplimentară și cortexul senzoriomotor) și a cortexului parietal.

C) Funcții executive

Procesele executive în boala Huntington sunt afectate universal și semnificativ . Alterările cognitive sunt însoțite de o constelație de modificări comportamentale și de personalitate care duc la un sindrom disexecutiv complet.

În ceea ce privește procesele atenționale care stau la baza funcției executive, au fost descrise deficite în atenția selectivă, divizată și susținută atât la pacienții diagnosticați, cât și la cei aflați încă în faza prodromală. S-a sugerat că aceste deficite se pot datora incapacității de a automatiza sarcinile pe care indivizii sănătoși le îndeplinesc automat. Acest lucru necesită utilizarea unor resurse cognitive mai mari și, în consecință, o pierdere a capacității atenționale (Paulsen, 2011).

Pacienții cu sindromul Huntington își pierd capacitatea de a-și organiza comportamentul sau de a-și planifica comportamentul așa cum o făceau înainte, nu mai disting între ce este important și ce nu, își pierd flexibilitatea mentală și capacitatea de reacție, experimentează o scădere a memoriei de lucru și a fluenței verbale și ajung să piardă controlul asupra propriului comportament (Paulsen, 2011; Roos, 2010).

În ceea ce privește funcțiile executive, s-ar putea lua în considerare și plângerile unor parteneri ai pacienților cu sindrom Huntington cu privire la lipsa de punctualitate a partenerilor lor anterior punctuali și la capacitatea lor limitată de a estima timpul necesar pentru efectuarea anumitor activități. De asemenea, s-a descris că, pe măsură ce se apropie inevitabilul

diagnostic motor, cei afectați pierd treptat conștientizarea disfuncției lor executive (Paulsen, 2011).

D) Memoria

Persoanele cu boala Huntington au dificultăți în învățarea informațiilor noi și în recuperarea informațiilor învățate anterior. Memoria episodică este afectată în mod special , în timp ce memoria semantică este relativ păstrată (Paulsen, 2011; Roos, 2010).

Este posibil ca deficiențele de memorie să nu fie predictive pentru capacitatea funcțională decât în stadiile ulterioare ale bolii. S-a sugerat chiar că deficitele de memorie în boala Huntington (BH) se pot datora incapacității de a iniția sau de a rechema sistematic informații care au fost stocate corect. Pe baza acestor date, nu ar fi potrivit să se utilizeze criterii de demență pentru BH care se bazează pe deficiențe de memorie, deoarece, deși poate fi - anticipată, pierderea memoriei nu este cea mai semnificativă caracteristică.

De fapt, este posibil ca memoria cea mai compromisă în boala Huntington să nu fie memoria explicită, ci memoria implicită, posibil asociată cu afectarea ganglionilor bazali. Afectarea memoriei implicite duce la dificultăți care se adaugă simptomelor motorii și duc la pierderea progresivă a unor abilități, de la condus până la simpla legare a șireturilor (Paulsen, 2011).

E) Limbă

S-ar putea spune că limbajul este păstrat (Roos, 2010). Cele mai semnificative dificultăți de comunicare întâmpinate de persoanele cu boala Huntington sunt: articularea clară, inițierea conversației și organizarea vorbirii. Viteza de procesare a informațiilor, care este afectată în boala Huntington, poate influența toate aceste procese necesare pentru o comunicare eficientă.

În ciuda dificultăților expresive menționate anterior, capacitatea sintactică, conținutul și integritatea asocierilor de cuvinte rămân relativ intacte . Chiar și în stadiile avansate ale bolii, înțelegerea este păstrată, așa că membrii familiei și profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie precauți în interacțiunile lor. Chiar dacă pacientul nu este capabil să se exprime, este probabil să înțeleagă ce i se spune (Paulsen, 2011).

F) Alte aspecte emoționale și comportamentale

Simptomele neuropsihiatrice sunt foarte frecvente, variind de la 33% la 76% conform studiului și adesea preced simptomele motorii. Depresia este cel mai frecvent simptom, urmată de anxietate. Simptomele depresive din boala Huntington prodromală trebuie luate în considerare cu atenție datorită asocierii lor cu performanțe cognitive mai slabe. Tulburările de dispoziție din boala Huntington au fost legate de modificări ale cortexului cingular anterior și

ale striatului (Shoulson & Young, 2011).

iritabilitatea sunt observate și în stadiile incipiente. Pacienții pot provoca orice, de la certuri serioase până la agresivitate fizică. Hipersexualitatea poate fi prezentă la debutul bolii și poate cauza probleme relaționale considerabile. Trebuie menționat că aceasta va scădea pe măsură ce boala progresează. În stadiile ulterioare, simptomele psihotice se pot accentua, cu trăsături paranoide și halucinații auditive (Roos, 2010).

Suicidul este mai frecvent în cazul bolii Huntington (HD) decât în populația generală. Într-un studiu PREDICT-HD care a urmărit peste 700 de persoane timp de peste trei ani - persoane care știau că sunt purtătoare ale genei, dar care nu fuseseră încă diagnosticate - au fost înregistrate doisprezece tentative de suicid (1,6%) și un suicid consumat. La persoanele diagnosticate, procentul de ideație suicidară ajunge la 19%. Persoanele cele mai predispuse la ideație suicidară sunt cele cu niveluri mai ridicate de depresie/anxietate, agresivitate/iritabilitate și un istoric mai mare de abuz de substanțe.

G) Evaluare neuropsihologică

Nu există o baterie neuropsihologică universal acceptată pentru evaluarea bolii Huntington , iar majoritatea centrelor utilizează UHDRS, care include Symbol Digit Span Test , Stroop Test și fluența verbală (Paulsen, 2011). Conform tabelului 7.1, acestea nu ar fi primele teste de luat în considerare atunci când se prezice numărul de ani care pot trece până la diagnosticare. Această capacitate predictivă pare a fi mai mare în cazul testelor de viteză și planificare a mișcării, cum ar fi *Two Choice Reaction Time Task, Cued Movement Sequencing Task, Maximum Tapping Speed Task* și *Paced Timing Task* , și în cazul testelor senzorio-perceptive, cum ar fi *Emotion Recognition Task* și *University of Pennsylvania Smell Identification Task.* Am urmat însă două dintre ele, testul de span al cifrelor și *testul de învățare verbală Hopkins* , deoarece toate ne permit să diferențiem cu mai mult de 0,8 deviații standard între grupurile sănătoase și cele care vor dezvolta boala Huntington în mai puțin de 9 ani.

Dacă scopul nostru nu este evaluarea pre-diagnostică, ci mai degrabă urmărirea după un diagnostic, cele mai bune trei teste ar putea fi testul de întindere a cifrelor și simbolurilor (Symbol Digit Span Test), testul de citire a cuvintelor Stroop și *testul de trasare a cercurilor,* în special în condiția indirectă (Paulsen, 2011). În *testul de trasare a cercurilor* , poate mai puțin cunoscut în evaluările neuropsihologice de rutină în contextul nostru, pacientul trebuie să traseze rapid (maxim 45 de secunde) și cu precizie un cerc (în interiorul inelelor desenate) în două condiții diferite: directă (în care își poate vedea mâna și trasatul) și indirectă (în care mâna îi este ascunsă de un cearșaf suspendat).

Au fost utilizate și instrumente de screening precum clasicul *Mini-Mental State Examination (* MMSE) și Scala de Evaluare *a Demenței ,* precum și propuneri mai recente, cum ar fi *Evaluarea Cognitivă Montreal* . În boala Huntington, ca și în alte patologii, scopul nu este de a găsi o singură baterie de screening standardizată. Este nevoie de o baterie care să

se adapteze la predicția necesară a timpului necesar pentru diagnosticarea bolii. În plus, pe măsură ce boala progresează, ar putea fi necesară o altă baterie, subtil diferită, pentru a monitoriza pacienții care încep screening-ul la vârste foarte fragede, când nici măcar nu - prezintă simptome și continuă să fie evaluați atunci când demența le-a preluat deja viața.

Aceste instrumente neuropsihologice, împreună cu cele derivate din alte specialități, ar trebui să ne permită să detectăm simptomele la timp pentru a începe reabilitarea cognitivă sau utilizarea medicației și să ajustăm aceste intervenții pe măsură ce boala progresează.

7.2. Alte tulburări de mișcare

Astăzi, diverse tulburări considerate anterior exclusiv legate de mișcare sunt redescoperite, iar abordări precum cele oferite de neuropsihologie sunt din ce în ce mai mult considerate esențiale pentru intervenția multidisciplinară de care au nevoie. Printre aceste tulburări motorii tradiționale se numără bolile neuronilor motori și ataxiile sau degenerarea cerebeloasă.

7.2.1. Boli ale neuronilor motori

SLA, sau boala Lou Gehrig, este cea mai frecventă boală a neuronului motor. Este o boală neurodegenerativă severă care implică afectarea progresivă a funcției bulbare și a membrelor, cu semne de afectare atât a neuronilor motori inferiori, cât și superiori și care afectează inervația trunchiului cerebral și a diferitelor regiuni ale măduvei spinării. Alte boli ale neuronilor motori, mai puțin frecvente, includ atrofia musculară progresivă, cu afectarea selectivă a neuronului motor inferior, și scleroza laterală primară, cu afectarea selectivă a neuronului motor superior. Ambele forme progresează mai lent decât SLA și pot face pur și simplu parte din același *continuum.*

În Europa, SLA are o incidență de 2-3 cazuri la 100.000 de persoane în populația generală. Incidența SLA sporadică, tipul predominant , este mai mare la bărbați decât la femei. Vârsta de debut pentru SLA sporadică este între 58 și 63 de ani, iar între 47 și 52 de ani pentru SLA familială (Kiernan *et al.,* 2011).

A) Aspecte clinice și diagnostice

SLA are, la fel ca alte boli neurodegenerative, o etiologie poligenică. S-ar putea spune că dovezile acumulate sugerează că SLA, mai degrabă decât o boală a neuronului motor, este o boală multisistemică. Nouăzeci la sută din cazurile de SLA sunt sporadice și se cunosc puține lucruri despre genele potențial implicate. Restul de 5-10% din SLA este familială și au fost identificate aproximativ 13 gene, cele mai frecvente fiind mutații în SOD1, FUS și TARDBP. Cu toate acestea, genele identificate explică doar 25-35% din cazurile de SLA familială, așa că rămân multe de descoperit (Kiernan *et al.,* 2011). Printre cele mai relevante descoperiri

genetice se numără suprapunerea dintre SLA și demența frontotemporală. Majoritatea cazurilor de SLA și mai mult de jumătate din cazurile de demență frontotemporală au mutații în gena TARDBP pentru proteina TDP-43 (Kiernan *et al., 2011). Această suprapunere genetică poate indica faptul că SLA și* demența frontotemporală ar putea fi manifestări diferite ale aceluiași proces patologic.

Factorii de risc de mediu trebuie luați în considerare pe lângă factorii de risc genetici . Dovezile din ce în ce mai numeroase leagă SLA de supraexpunerea la pesticide. În plus, au fost sugerați și alți factori de risc, cum ar fi fumatul. *Investigația prospectivă europeană privind cancerul și nutriția* a constatat că fumatul crește riscul de SLA. Cei care au fumat mai mult de 33 de ani au un risc de două ori mai mare de a dezvolta SLA, comparativ cu cei care nu au fumat niciodată. De asemenea, numărul de ani de la renunțarea la fumat este asociat cu un risc scăzut de SLA, comparativ cu cei care continuă să fumeze.

Diagnosticul SLA este încă clinic și implică identificarea combinației de semne de afectare a neuronilor motori superiori și inferiori în aceeași parte a corpului, cu progresie ulterioară către alte zone. De la stabilirea primelor criterii de diagnostic *(criteriile El Escorial),* au fost făcute revizuiri și noi propuneri pentru detectarea mai devreme a cazurilor de SLA și pentru adăugarea de teste de laborator pentru confirmarea diagnosticului, precum și multe altele care vizează excluderea afecțiunilor care imită simptomele SLA. Criteriile revizuite actuale subliniază echivalența testelor clinice și electrofiziologice (Hardiman *et al.,* 2011) (vezi Tabelul 7.2).

Tabelul 7.2. Criteriile Airlie House revizuite , 1998 (care includ criteriile Awaji-Shima, 2008)

SLA definitivă	Dovezi clinice sau electrofiziologice demonstrate prin prezența semnelor neuronilor motori superiori și inferiori în regiunea bulbară și în cel puțin două regiuni spinale sau prezența semnelor neuronilor motori superiori și inferiori în trei regiuni spinale
SLA probabilă	Dovezi clinice sau electrofiziologice demonstrate prin prezența semnelor neuronilor motori superiori și inferiori în cel puțin două regiuni spinale, unele semne neuronilor motori superiori fiind neapărat rostrale față de semnele neuronilor motori inferiori.
POSIBILUL	disfuncției neuronilor motori inferiori și superiori doar într-o singură regiune sau semne ale neuronilor motori superiori doar în două sau mai multe regiuni sau semne ale neuronilor motori superiori de la rostral la semnele neuronilor motori inferiori

Abrevieri: SLA, scleroză laterală amiotrofică.

Semnele afectării neuronilor motori superiori includ spasticitate, slăbiciune și reflexe tendinoase puternice la nivelul membrelor; sau disartrie spastică (caracterizată prin vorbire

lentă, greoaie și distorsionată, adesea cu un sunet nazal) dacă afectarea este bulbară. Semnele afectării neuronilor motori inferiori includ fasciculații, atrofie morbidă și slăbiciune atât la nivelul membrelor , cât și al limbii. În acest ultim caz, este însoțită de disartrie flască și disfagie ulterioară, ca semne bulbare.

Pacienții cu SLA se pot prezenta în diverse moduri: cu afectarea membrelor (aproximativ 70% din cazuri), afectare bulbară (în jur de 25%) sau afectare inițială a trunchiului sau a sistemului respirator, urmată de afectarea altor regiuni. Alte manifestări mai puțin tipice includ pierderea în greutate, care este un indicator al unui prognostic slab, crampe și fasciculații în absența slăbiciunii musculare, labilitate emoțională și disfuncție cognitivă a lobului frontal (Kiernan *et al.,* 2011). Pacienții care prezintă afectarea membrelor au un prognostic mai bun decât cei cu debut bulbar. Cu toate acestea, slăbiciunea progresivă a mușchilor respiratori la ambele grupuri va duce inevitabil la insuficiență respiratorie fatală.

Primirea unui diagnostic de SLA este devastatoare pentru pacient și familia acestuia și poate necesita sprijin psihologic concomitent. Cincizeci la sută dintre pacienți decedează în decurs de 30 de luni de la debutul bolii, în timp ce 20% pot supraviețui 5 până la 10 ani de la debutul simptomelor. Cel mai utilizat instrument de evaluare în studiile clinice pentru a prezice supraviețuirea SLA este *Scala de Evaluare Funcțională a Sclerozei Laterale Amiotrofice (ALRS*) revizuită. Această scală evaluează pacienții pe baza simptomelor bulbare și ale membrelor, a mobilității și a funcției respiratorii.

Până în prezent, a fost descoperit un singur medicament care poate modifica cursul bolii, prelungind viața pacientului cu o medie de trei până la șase luni. Având în vedere natura terminală a acestei boli, nu este surprinzător faptul că pacienții sunt adesea dispuși să experimenteze tratamente nedovedite . Având în vedere potențialele terapii alternative și tratamentele *neautorizate* , există inițiative online de partajare a informațiilor pentru această boală și pentru alte boli, conectând pacienții și medicii. Aceste inițiative ar trebui luate în considerare.

B) Neuropatologie

, cu o patogeneză complexă și neînțeleasă pe deplin. Ca și în alte boli neurodegenerative , agregatele sau incluziunile proteice joacă un rol semnificativ în neuropatologia SLA, în special incluziunile ubiquitină-pozitive, care ar putea fi considerate trăsătura sa patologică caracteristică. Incluziunile ubiquitinate din SLA sunt compuse din diverse proteine, inclusiv TDP-43. Având în vedere că aceeași proteină joacă un rol proeminent în demența frontotemporală, s-ar putea considera că ambele afecțiuni au mecanisme subiacente comune. S-a propus chiar că acestea ar putea face parte din același spectru, cel al proteinopatiilor TDP-43 (Tsermentseli *et al.,* 2012).

Pe lângă asemănările sale cu demența frontotemporală, SLA prezintă și alte caracteristici care ar putea necesita explicații suplimentare. De exemplu, malnutriția este o constatare

frecventă în SLA, iar sexul și, prin urmare, hormonii pot influența prognosticul bolii. În plus , recent s-a descoperit patologie microvasculară în SLA, care implică atât bariera hemato-spinală, cât și cea hemato-encefalică. Aceste din urmă descoperiri îi determină pe unii autori să considere SLA o boală neurovasculară.

În general, patogeneza SLA implică mecanisme genetice, excitotoxicitate glutamatergică, stres oxidativ, disfuncție mitocondrială, acumulare de neurofilamente, alterare a aportului trofic, alterare a funcției gliale, infecție virală, dezechilibru imunitar și perturbarea barierelor hematoencefalice, hemato-spinale și hemato-cefalorahidiene.

C) Neuroimagistică

În criteriile de diagnostic actuale, rolul neuroimagisticii se limitează la excluderea numeroaselor sindroame care imită SLA fără a fi de fapt SLA, deoarece corespund unor cauze patologice alternative. Constatările neuroimagistice stabilite confirmă că, pe lângă măduva spinării și trunchiul cerebral, există și implicarea tracturilor corticospinale; deși unele studii sugerează și implicarea altor zone (vezi Tabelul 7.3). Progresele recente și noile modalități de neuroimagistică contribuie la dovezile tot mai numeroase că SLA este o boală neurodegenerativă multisistemică (Kiernan *și colab.* , 2011; Wang *și colab.,* 2011).

Studiile neuroimagistice, precum și studiile neuropatologice, arată că SLA este o tulburare eterogenă care are un substrat comun de afectare a conexiunilor cortexului motor primar și, de asemenea, a ariilor somatosenzoriale, deși dovezile afectării senzoriale din punct de vedere neuropsihologic sunt limitate (Tsermentseli *et al.,* 2012).

Tabelul 7.3. Principalele constatări neuroimagistice în scleroza laterală amiotrofică

Constatări tehnice
Imagistica prin rezonanță magnetică convențională (analiză calitativă)
Imagistica prin rezonanță magnetică convențională (analiza morfometrică bazată pe voxeli) arată o atrofie mai severă în lobul frontal; unele studii constată atrofie și în alte regiuni. Atrofia cerebrală globală este relativ ușoară.
Spectroscopie indicativă a pierderii neuronale în cortexul motor primar râu; unele studii studiază și cortexul premotor, cortexul senzorial primar și regiunile frontale nemotorii. Imagistica tensorului de difuzie. Anizotropie fracțională redusă în tractul corticospinal și în substanța albă frontală și girusul cingular; unele studii constată o reducere în alte zone nemotorii (corpus calos, lobul parietal, hipocampus și insulă).
Imagistica prin rezonanță magnetică funcțională a rețelei senzoriomotorii; de asemenea, hiperactivarea zonei motor suplimentar, ganglioni bazali și cerebel și hipoactivarea cortexului prefrontal dorsolateral

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) arată hipometabolism frontal (al diferitelor regiuni); unele studii adaugă cortexul senzoriomotor, cortexul parietal, nucleul putamen și insula

D) Neuropsihologie

În descrierile sale inițiale, SLA era considerată o boală neurodegenerativă care afecta doar sistemul motor. Descrierea sa s-a modificat în lumina dovezilor acumulate. În prezent, se acceptă faptul că SLA este o boală neurodegenerativă multisistemică ce poate afecta și funcțiile cognitive și comportamentul.

Conform celei mai recente analize realizate de *Subcomitetul pentru Standarde de Calitate al Academiei Americane de Neurologie* , pe lângă SLA pur motorie, există și alte fenotipuri . Unul dintre acestea este SLA cu afectare cognitivă, în principal de tip frontotemporal (aproximativ 30% din cazuri), cu deficite de atenție, flexibilitate cognitivă, fluență verbală și conservarea relativă a funcțiilor vizuospațiale și a memoriei. A fost descrisă și SLA cu modificări comportamentale, cu iritabilitate, dezinhibiție și afectare a interacțiunii sociale (aproximativ 40% din cazuri). În cele din urmă, trebuie menționată SLA cu demență, conform criteriilor Neary pentru demența frontotemporală, deja revizuite în capitolul corespunzător - (variind de la 5-15% la 40%, în funcție de studiu) (Miller *și colab.,* 2009).

În SLA cu afectare cognitivă fără demență, predomină sindromul disexecutiv , cu constatări constante de fluență verbală afectată. Pacienții cu debut bulbar, pe lângă dizartrie, prezintă cele mai mari deficite de fluență verbală, adesea confruntându-se cu probleme severe de comunicare care le afectează interacțiunea socială, ducând la izolare și la o calitate a vieții redusă (Kiernan *et al., 2011). De asemenea, s-a constatat afectarea denumirii prin confruntare vizuală,* procesare conceptuală semantică și înțelegere sintactică, alături de dovezi de parafazii, lungime redusă a propozițiilor și deficite în construcția propozițiilor. Aceste tipuri de erori, care depășesc ceea ce este așteptat de la disfuncția executivă, ar putea indica un sindrom afazic și, prin urmare, indică un tip de afectare cognitivă fără demență care nu este evidențiat în recomandările actuale ale *Academiei Americane de Neurologie.* În ceea ce privește memoria, unii autori insistă asupra existenței deficitelor în memoria vizuală (Tsermentseli *et al.,* 2012).

În SLA cu modificări comportamentale, dar fără demență, trebuie adăugată labilitatea emoțională, prezentă la 10-20% dintre pacienți, care duce la râs sau plâns brusc, chiar și atunci când aceștia simt contrariul. În principiu, modificările cognitive și comportamentale se produc separat, dar coexistența ambelor este descrisă în cel puțin 25% din cazuri.

În ceea ce privește demența, aceasta poate fi de profil comportamental, care pare a fi tipul predominant, dar au fost descrise și cazuri de SLA cu afazie progresivă non-fluentă și cazuri cu demență semantică (Tsermentseli *et al.,* 2012).

Numeroase studii au corelat declinul cognitiv în SLA cu rezultatele neuroimagistice, atât în studiile funcționale în stare de repaus, cât și în timpul activării. De exemplu, unele studii au

observat că pacienții cu SLA cu deficit de fluență prezintă hipoactivare a cortexului prefrontal dorsolateral, a cortexului premotor, a cortexului insular și a talamusului. Studiile care corelează aceste constatări cu neuroimagistica funcțională evidențiază heterogenitatea funcțiilor cognitive și a modificărilor cerebrale în SLA, cu o predominanță a disfuncției frontale, dar și cu implicarea sistemului limbic și a rețelelor care stau la baza limbajului.

Analiza relației dintre caracteristicile cognitive și comportamentale și constatările neuropatologice și neuroimagistice nu ne permite să reducem substratul anatomic al acestor simptome la disfuncția frontotemporală. S-ar putea considera că modelul explicativ al declinului cognitiv și/sau comportamental în SLA se concentrează pe acele regiuni frontotemporale cu conexiuni mai mari cu zonele posterioare și structurile subcorticale și limbice. Adică, declinul în SLA depinde de o rețea largă care implică disfuncții în multiple zone (Tsermentseli *et al.,* 2012).

În ceea ce privește cea mai bună evaluare neuropsihologică pentru pacienții cu SLA, nu există un consens. Conform celei mai recente analize realizate de *Subcomitetul pentru Standarde de Calitate al Academiei Americane de Neurologie,* testele de screening pentru disfuncția executivă ar trebui utilizate pentru a detecta afectarea cognitivă în SLA înainte de confirmarea cu o evaluare neuropsihologică formală. Același subcomitet consideră că, ca test de screening, MMSE nu numai că nu reușește să evalueze disfuncția comportamentală existentă, dar este și insensibil în identificarea afectării cognitive. Este efectuată o analiză a unor baterii scurte propuse pentru detectarea declinului cognitiv și se remarcă utilizarea testelor de fluență verbală pentru litere și categorii în numeroase studii , dar recomandarea nu specifică valoarea acestora. În plus, nu s-au găsit dovezi care să susțină vreun tratament specific pentru afectarea cognitivă sau comportamentală la pacienții cu SLA.

Luate împreună, multiplele provocări ale SLA necesită o abordare multidisciplinară care include reabilitarea pentru menținerea funcției motorii, suport nutrițional (alimentație enterală, gastrostomie), suport respirator (ventilație neinvazivă la domiciliu, ventilație invazivă, traheostomie) și îngrijiri paliative. În plus, pot fi necesare utilizarea dispozitivelor de comunicare augmentativă și alternativă, sprijin psihologic pentru pacienți și familiile acestora și recunoașterea efectelor clinice și sociale nu numai ale deficiențelor comportamentale , ci și ale declinului cognitiv.

7.2.2. Degenerarea cerebeloasă

În mod tradițional, cerebelul era asociat exclusiv cu coordonarea mișcărilor voluntare și a tonusului muscular, a posturii și a mersului. Astăzi, se acceptă faptul că cerebelul nu este doar motor, ci este implicat într-o listă tot mai mare de alte funcții, cum ar fi funcția executivă, organizarea vizuospațială și memoria.

Degenerarea cerebeloasă sau spinocerebeloasă, sau colectiv, ataxiile spinocerebeloase , corespund la peste treizeci de cauze genetice cunoscute . Numele multora dintre aceste ataxii

este pur și simplu numărul atribuit acestora în ordinea în care a fost descoperită cauza lor genetică. Prin urmare, ataxiile spinocerebeloase sunt un grup mare de tulburări ereditare care au în comun prezența semnelor cerebeloase. Multe dintre aceste ataxii prezintă și caracteristici non-cerebeloase, în principal disfuncții ale trunchiului cerebral. Simptomul caracteristic este, în consecință, prezența ataxiei lent progresive, simetrice, pe linia mediană și apendiculară. Unii pacienți pot avea, de asemenea, mișcări hiperkinetice asociate (coree, distonie , mioclonus, tremor postural/de acțiune, sindromul picioarelor neliniștite, ticuri etc.), care, atunci când sunt detectate, pot ajuta la diagnosticul diferențial și pot ajuta la stabilirea unor obiective mai adecvate pentru îmbunătățirea calității vieții.

În degenerescența cerebeloasă predomină ataxiile cu transmitere autosomal dominantă. Multe cazuri sporadice de degenerescență cerebeloasă sunt considerate acum cazuri de atrofie multisistemică, deja discutate în Capitolul 6. Printre cele mai frecvente și cunoscute ataxii recesive se numără ataxia Friedreich.

Ataxia Friedreich, cu o prevalență de 3 la 100.000 de locuitori, este o boală autosomal recesivă a sistemului nervos periferic și central care afectează ganglionii rădăcinii dorsale, nervii senzoriali, nucleul dentat și tractul corticospinal. Vârsta medie de debut și de sfârșit este de 11, respectiv 38 de ani. Spre deosebire de ataxiile autosomal dominante , degenerarea cerebeloasă nu este deosebit de pronunțată. În plus, atrofia cerebrală poate apărea târziu în evoluția bolii, astfel încât baza modificărilor neuropsihologice descrise la unii pacienți este încă necunoscută.

Există încă puține studii, iar cele existente au dat rezultate contradictorii, privind posibilul profil cognitiv și comportamental asociat cu unele cazuri de ataxie Friedreich. Până în prezent , au fost descrise deficiențe cognitive la nivelul funcțiilor executive (fluență verbală fonetică și semantică alterată și fluență a acțiunilor, atenției și planificării), vitezei de procesare a informațiilor, abilităților vizuo-spațiale și vizuo-constructive, învățării explicite și implicite și chiar coeficienților de inteligență scăzuti. De asemenea, au fost descrise modificări comportamentale, cum ar fi creșterea iritabilității, impulsivității și atenuării emoționale (Kawai *et al.* , 2009).

O varietate de modificări neuropsihologice, inclusiv demența, au fost descrise în spectrul ataxiilor care cuprind degenerarea cerebeloasă. Demența poate apărea în până la 40% din cazuri în unele ataxii. Deficiența cognitivă în degenerarea cerebeloasă este variabilă, dar a fost sugerată existența a ceea ce a fost denumit „ sindrom cognitiv-afectiv cerebelos”. Acest sindrom , cu implicarea particulară a lobului posterior al cerebelului și a vermisului, ar consta în disfuncții executive și vizuospațiale, cu posibile afectări comportamentale și de limbaj. Mecanismele care stau la baza disfuncției cognitive și comportamentale în degenerarea cerebeloasă nu au fost încă clarificate, deși a fost sugerată implicarea specială a conexiunilor cerebelului cu cortexul prefrontal .

Progresele în studiul degenerării cerebeloase și al altor boli care implică cerebelul ar trebui să consolideze rolul crucial al acestei structuri în cunoașterea neuropsihologică. În câțiva ani, s-ar putea să fie nevoie să revizuim definiția simplificată a neuropsihologiei ca studiu al relației

dintre comportament și creier.

8
Scleroză multiplă

Scleroza multiplă (SM) este o boală inflamatorie demielinizantă a sistemului nervos central și cea mai frecventă cauză de dizabilitate neurologică permanentă la adulții tineri . Etiologia sa precisă rămâne necunoscută , dar sunt implicați factori genetici și de mediu semnificativi. Consensul actual este că SM este o boală autoimună declanșată de agenți de mediu care acționează asupra indivizilor sensibili genetic. Incidența și prevalența SM la nivel mondial sunt foarte variabile. Cea mai mare incidență tinde să fie la latitudinile extreme ale ambelor emisfere (30 până la 80 de cazuri la 100.000 de persoane). De obicei, începe între vârstele de 20 și 40 de ani și este mai frecventă la femei decât la bărbați.

8.1. Aspecte clinice și diagnostice

Scleroza multiplă (SM) este probabil cauzată de o interacțiune complexă între factorii poligenici și cei de mediu. Susceptibilitatea genetică la SM este asociată cu o serie de gene relevante din punct de vedere imunologic, în special antigenul leucocitar uman *(* HLA). Factorii de mediu implicați în prezent în patogeneza SM includ infecțiile virale , deficitul de vitamina D și fumatul. Aproape toate persoanele cu SM (peste 99%) au fost infectate cu virusul Epstein-Barr, comparativ cu 94% dintre cazurile de infecție din grupul de control de aceeași vârstă. Un istoric de mononucleoză infecțioasă (aproape întotdeauna cauzată de virusul Epstein-Barr) crește riscul de a dezvolta SM. Expunerea la soare și statusul vitaminei D

Acestea sunt posibile explicații pentru asocierea dintre latitudine și incidența sclerozei multiple. Expunerea anterioară la soare a fost invers proporțională cu susceptibilitatea la scleroză multiplă. Imigranții care emigrează înainte de adolescență își asumă riscul specific

noii lor țări, în timp ce cei care emigrează mai târziu își păstrează riscul specific țării lor de origine (Ramagopalan *et al.,* 2010).

Incidența sclerozei multiple la rudele de gradul întâi este de 20 de ori mai mare decât în populația generală. La gemenii monozigoți, rata de concordanță ajunge până la 30%, comparativ cu rate mai mici de 5% la gemenii dizigoți. Membrii familiei fără legătură genetică care trăiesc în același mediu nu prezintă un risc mai mare decât populația generală (Redjak *et al.,* 2010). Datele epidemiologice sugerează un risc crescut conferit de mamă, posibil prin mecanisme epigenetice (Ramagopalan *et al.,* 2010).

Tabloul clinic este caracterizat printr-o gamă largă de simptome și tendința acestora de a varia ca natură și severitate pe parcursul bolii, reflectând evoluția temporală și distribuția multifocală a modificărilor patologice . Primul atac apare fără semne prodromale și se poate prezenta cu unul sau mai multe simptom. În 20% din cazuri, acesta începe cu o prezentare acută care atinge apogeul în câteva minute sau ore. Cele mai frecvente simptome inițiale sunt slăbiciunea sau amorțeala unui membru, pierderea vederii la un ochi, diplopia (vedere dublă), vertijul, slăbiciunea sau amorțeala facială, ataxia și nistagmusul, care pot fi combinate în diverse moduri. Aproximativ 25% dintre pacienți încep cu neurită optică din cauza demielinizării nervului optic, care, după ore sau zile, duce la vedere încețoșată, durere oculară sau orbire.

Scleroza multiplă (SM) produce o gamă largă de simptome, inclusiv probleme motorii , cognitive și neuropsihiatrice. Există o mare variabilitate a simptomelor și a cursului bolii. În plus, afectarea cognitivă poate apărea independent de dizabilitatea fizică, ceea ce complică identificarea și recunoașterea acesteia (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Diagnosticul este suspectat atunci când un pacient se prezintă cu un deficit neurologic focal și prezintă un profil de risc scăzut pentru boli vasculare. Dezvoltarea simptomelor pe parcursul a ore sau zile sugerează o boală demielinizantă. Un istoric de deficite neurologice susține diagnosticul de scleroză multiplă.

Diagnosticul se bazează pe criterii clinice, care iau în considerare prezența unor leziuni multiple ale substanței albe distribuite în timp și spațiu, cu unul sau mai multe simptome neurologice cu evoluție fluctuantă, cu recurențe și remisiuni. Cel mai frecvent utilizat test pentru susținerea diagnosticului clinic este imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), deși anomalii sunt adesea găsite și în lichidul cefalorahidian (LCR) și potențialele evocate (PE) (vezi Tabelul 8.1) (Redjak *et al.,* 2010).

Tabelul 8.1. Criteriile McDonald revizuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

Prezentare clinică	*Date suplimentare necesare*
2 sau mai multe atacuri; dovezi clinice obiective ale a 2 sau mai multor leziuni	Niciuna, dovezile clinice sunt suficiente.
2 sau mai multe atacuri; dovezi clinice obiective ale unei leziuni	Diseminare în spațiu demonstrată prin RMN sau LCR pozitiv și 2 sau mai multe leziuni detectate la RMN, compatibile cu scleroza multiplă sau se așteaptă un alt atac
1 atac; 2 sau mai multe leziuni clinice obiective	Diseminare în timp demonstrată prin RMN sau așteptarea unui alt atac într-o altă locație
1 atac, 1 leziune clinică obiectivă (sindrom clinic izolat)	Diseminare în spațiu, demonstrată prin RMN sau LCR pozitiv și 2 sau mai multe leziuni la RMN compatibile cu scleroza multiplă, și diseminare în timp demonstrată prin RMN sau un al doilea atac clinic
Progresie neurologică insidioasă sugestivă pentru scleroză multiplă (scleroză multiplă progresivă primară)	Progresie susținută timp de 1 sau mai mulți ani (determinată retrospectiv sau prospectiv) și 2 dintre următoarele: • LCR pozitiv • RMN pozitiv sau 4 sau mai multe leziuni T2-pozitive plus ejaculare pulmonară pozitivă • RMN pozitiv în măduva spinării (2 sau mai multe leziuni T2)

Abrevieri: SM, scleroză multiplă; LCR, lichid cefalorahidian; PE, potențiale evocate; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică.

Pacienții cu scleroză multiplă (SM) prezintă de obicei un „sindrom izolat clinic", definit ca un prim eveniment neurologic clar cu demielinizare la nivelul nervului optic, creierului, cerebelului, trunchiului cerebral sau măduvei spinării. Până de curând , sindromul izolat clinic era considerat a fi primul semn al SM. Cu toate acestea, anomaliile radiologice pot fi identificate în absența simptomelor clinice, ceea ce a dus la utilizarea termenului „sindrom izolat radiologic" pentru a se referi în mod specific la persoanele cu anomalii structurale ale sistemului nervos central, care sugerează puternic demielinizarea. Persoanele cu sindrom izolat radiologic au un risc crescut de a dezvolta SM. Înțelegerea noastră actuală a dezvoltării SM sugerează că sindromul izolat radiologic precede sindromul izolat clinic , iar acesta din urmă precede SM. Această observație, împreună cu dovezi ale factorilor de risc cunoscuți care acționează cu mulți ani înainte de debutul bolii, susține ideea că aceasta se dezvoltă subclinic și, prin urmare, existența unui prodrom (Ramagopalan *și colab.,* 2010).

Factorii de risc asociați cu scleroza multiplă par, de asemenea, să contureze o posibilă cascadă cauzală. Acești factori sunt în mare parte definiți de la naștere (de exemplu, sexul, statusul HLA, locul nașterii), dar declanșarea factorilor de mediu (deficitul de vitamina D, expunerea târzie la virusul Epstein-Barr) este, de asemenea, necesară pentru a dezvolta anomaliile care duc ulterior la scleroză multiplă. Efectele latitudinii (în primele etape ale vieții) și ale mononucleozei infecțioase (mai frecventă în adolescență) ar susține ideea că deficitul de vitamina D precede infecția cu virusul Epstein-Barr; cu toate acestea, datele privind migrația și influența vitaminei D în timpul vieții adulte (de exemplu, ocupațiile în aer liber scad riscul de scleroză multiplă) sugerează că vitamina D ar putea juca un rol pe o perioadă mai lungă. Acești doi factori de mediu ar putea precipita dezvoltarea sclerozei multiplă asimptomatice sau a sindromului clinic izolat la persoanele cu risc. Fumatul poate fi implicat în stadiile incipiente ale dezvoltării sclerozei multiplă, dar există, de asemenea, dovezi puternice ale efectului său asupra progresiei bolii. Este controversat dacă factorii de risc ai sclerozei multiplă acționează secvențial și sunt interdependenți sau dacă acționează independent și aditiv sau multiplicativ. Nu s-a demonstrat prezența unui singur factor la toți pacienții cu scleroză multiplă, cu posibila excepție a virusului Epstein-Barr în scleroza multiplă cu debut la vârsta adultă, ceea ce sugerează că căile cauzale pot diferi de la individ la individ (Ramagopalan *et al.,* 2010).

Au fost identificate diferite cursuri clinice ale sclerozei multiple (SM) pe baza ratei de progresie a bolii (vezi Tabelul 8.2). SM recurent-remisivă (RR) se caracterizează prin perioade în care simptomele se agravează (o perioadă de agravare acută este numită și exacerbare, puseu, atac sau recidivă), dar recuperarea are loc între pusee. Aproximativ 80% dintre persoanele cu SM RR dezvoltă ulterior SM secundar progresivă (SP). În acest tip de SM, simptomele se agravează treptat, cu sau fără recidive ocazionale sau remisiuni minore. SM recurent-remisivă progresivă (PR) se caracterizează prin agravarea progresivă după debutul bolii, cu unele perioade acute de recidivă a simptomelor . Recuperarea după aceste perioade acute poate avea loc sau nu. În cele din urmă, SM primar progresivă (PP) sau SM cronic progresivă are o agravare continuă, treptată a simptomelor, fără exacerbare sau remisie a simptomelor (Chiaravalloti și DeLuca, 2008).

Recidivele pot fi fie o agravare bruscă a unui simptom anterior, fie apariția unui tablou clinic diferit. O acutizare se consideră a fi durată doar mai mult de 24 de ore. Există și alte forme, cum ar fi forma tranzițională (o acutizare urmată de o remisie care durează câțiva ani și dezvoltarea ulterioară a unei forme progresive) și formele benigne (pacienți cu afectare redusă și dizabilitate minimă după ani de progresie a bolii). Pacienții cu scleroză multiplă benignă reprezintă 10-20% dintre pacienții cu scleroză multiplă recidivantă și sunt caracterizați prin dizabilitate modestă sau fără dizabilitate pe o perioadă lungă de timp (Filippi și Roca, 2011).

Tabelul 8.2. Evoluții clinice sau fenotipuri clinice ale sclerozei multiple

- SM recidivant-remisivă (RR): definită prin prezența puseelor (perioade de exacerbare) urmate de recuperare completă sau parțială
- SM progresivă primară (PP): boală progresivă de la debut, cu agravare continuă și treptată
- SM secundar progresivă (SP): inițial o formă recidivantă-remisivă, urmată de progresie cu sau fără recidive
- SM recidivant-progresivă (RP): boală progresivă de la debut cu recidive clare, cu sau fără recuperare completă; perioadele dintre recidive caracterizate prin progresie continuă
- Scleroză multiplă benignă: după una sau două recidive cu recuperare clinică completă, nu se agravează în timp și nu există dizabilitate permanentă.

Abrevieri: SM, scleroză multiplă.

Au fost identificați mai mulți factori de prognostic nefavorabil. Clinic, aceștia includ afectarea inițială a trunchiului cerebral, cerebelului sau tulburări motorii; afectarea urinară sau intestinală în timpul primului episod; recuperarea incompletă după primul episod; și un interval scurt (mai puțin de doi ani) între primul și al doilea episod. Constatările neuroimagistice asociate cu un prognostic nefavorabil includ afectarea fosei posterioare și prezența a 10 sau mai multe leziuni hiperintense ponderate T2 la RMN-ul inițial.

În scleroza multiplă, tratamentul a fost abordat din trei perspective: tratamentul recăderilor acute, tratamentul imunomodulator/imunosupresor și tratamentul simptomatic . Tratamentul recăderilor acute își propune să reducă intensitatea și durata acestora prin - utilizarea glucocorticoizilor. Printre tratamentele imunomodulatoare, se remarcă interferonul γ . Tratamentele simptomatice încearcă să amelioreze în principal oboseala, depresia, durerea, afectul pseudobulbar (exprimarea emoțională involuntară) și tremorul.

8.2. Neuropatologie și neuroimagistică

tehnicilor de neuroimagistică *in vivo* a permis îmbunătățirea criteriilor de diagnostic și monitorizarea patologiei pe tot parcursul bolii.

8.2.1. Neuropatologie

Leziunea neuropatologică fundamentală este placa demielinizantă. Macroscopic , plăcile de scleroză multiplă apar ca leziuni multiple, în general de dimensiuni mici, cu contururi neregulate și margini bine definite. Microscopic, plăcile mai recente prezintă infiltrare perivasculară a limfocitelor și macrofagelor. Tecile de mielină sunt pierdute, cu o relativă conservare a axonilor, deși acestea pot degenera în cele din urmă. Leziunile mai vechi sunt lipsite de elemente inflamatorii și prezintă proliferarea astrocitelor (celule gliale), cunoscută

și sub numele de glioză astrocitară.

Mielina este o substanță lipidică care acoperă axonii și permite conducerea eficientă a impulsurilor nervoase. Inflamația duce la distrugerea mielinei (demielinizare) și pierderea axonală (degenerare), care cauzează simptomele principale ale sclerozei multiple. Evenimentele imunopatologice care pot duce la scleroză multiplă includ activarea limfocitelor care dăunează sistemului nervos central. Factorul declanșator al acestei activări este necunoscut, dar o ipoteză sugerează că un antigen, cum ar fi un virus, reacționează cu celulele imune, activându-le și permițându-le să elibereze substanțe inflamatorii care dăunează creierului, măduvei spinării și nervului optic.

Simptomele bolii sunt atribuite blocării conducerii în fibrele afectate din interiorul unei plăci. Conducerea nervoasă este încă posibilă în axonii cu demielinizare incompletă; cu toate acestea, funcția lor poate fi deja afectată de modificări chimice care, la rândul lor, pot provoca simptome tranzitorii.

Leziunile sclerozei multiple (SM) sunt împărțite în trei categorii patologice: active (- acute), cronice active și cronice inactive. Mai recent, leziunile active au fost clasificate în diferite subtipuri patologice pe baza tipului de reacție inflamatorie, a implicării imunoglobulinelor, a expresiei proteinelor mielinice, a morfologiei marginilor plăcii și a tiparelor de leziuni ale oligodendrocitelor (celule gliale care formează teaca de mielină în sistemul nervos central) (Redjak *și colab.,* 2010).

În mod tradițional, substanța albă a fost considerată locul predominant de afectare. Cu toate acestea, multe leziuni mici se găsesc și în substanța cenușie, atât în cortexul cerebral, cât și în structurile profunde. Leziunile macroscopice sunt cele mai frecvente în măduva spinării (50%), nervii optici (25%), trunchiul cerebral/cerebelul (20%) și substanța albă periventriculară (în jurul ventriculilor cerebrali) (Redjak *et al.,* 2010).

Leziunile substanței cenușii la pacienții cu scleroză multiplă au fost odată considerate fenomene secundare rezultate din leziunile substanței albe, care pot provoca leziuni axonale extinse, degenerare walleriană sau distală și pierderi neuronale. Studiile histopatologice, însă, au demonstrat doar o corelație marginală între afectarea substanței albe și patologia corticală. Leziunile corticale sunt la fel de numeroase ca și leziunile substanței albe, iar demielinizarea substanței cenușii poate apărea independent de demielinizarea substanței albe. Acest lucru sugerează că pot avea loc trei procese patologice în timpul progresiei bolii : demielinizarea inflamatorie focală a substanței albe, deteriorarea difuză a așa-numitei substanțe albe cu aspect normal și demielinizarea corticală (Calabrese *et al.,* 2010).

S-a observat o variație regională marcată în ceea ce privește gradul de demielinizare. Zonele cu leziuni extinse includ girusul cingular și cortexul temporal și frontal . În schimb, girusul paracentral, lobul occipital și cortexul motor primar par a fi mai puțin afectate. Demielinizarea extinsă este evidentă și în hipocampul pacienților cu scleroză multiplă, fiind asociată cu o scădere semnificativă a volumului hipocampului.

Astăzi, se consideră că atât patologia corticală, inclusiv degenerarea neuronală , cât și modificările difuze ale substanței cenușii și albe, care nu sunt rezultatul leziunilor inflamatorii ale substanței albe, joacă un rol important în acumularea dizabilităților motorii, senzoriale și cognitive care caracterizează progresia secundară. Inflamația substanței albe și rezoluția ulterioară a acesteia pot oferi o explicație bună pentru debutul rapid al simptomelor în timpul unei recidive și al remisiunii ulterioare. Cu toate acestea, stadiul progresiv al sclerozei multiple este caracterizat printr-o acumulare lentă de deficite și dizabilități neurologice care nu pot fi ușor asociate cu fiecare leziune demielinizată individuală. Pierderea axonală și demielinizarea cronică contribuie la deficitul clinic cumulativ din stadiile incipiente ale sclerozei multiple, dar nu pot explica, singure, creșterea lentă și progresivă a simptomelor, care adesea nu se corelează cu localizarea și numărul leziunilor focale ale substanței albe (Reynolds *et al.,* 2011).

Repararea leziunilor demielinizate prin remielinizare a fost, de asemenea, demonstrată, dar amploarea acesteia este foarte variabilă. Deși s-a sugerat că eșecul remielinizării ar afecta progresia bolii, se cunosc foarte puține lucruri despre istoricul natural al procesului de reparare (Reynolds *et al,* 2011).

În ultimii ani, mai multe studii au demonstrat existența unor anomalii vasculare la pacienții cu scleroză multiplă (SM). În primul rând, datele epidemiologice sugerează că pacienții cu SM pot prezenta un risc crescut de a dezvolta un accident vascular cerebral ischemic. În al doilea rând, studiile neuroimagistice efectuate la pacienții cu SM indică o perfuzie cerebrală scăzută, afectând zone extinse, inclusiv substanța albă care apare normală . În al treilea rând, SM a fost asociată cu un drenaj venos redus din sistemul nervos central, o afecțiune cunoscută sub numele de insuficiență cerebrospinală venoasă cronică (D'Haeseleer *et al.,* 2011).

8.2.2. Neuroimagistică

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) are o sensibilitate ridicată și permite detectarea modificărilor macroscopice ale țesuturilor la pacienții cu scleroză multiplă (SM). Secvențele RMN convenționale, cum ar fi dual-echo și FLAIR *(recuperare prin inversie atenuată de fluide),* și imaginile ponderate T1, cu și fără administrarea unui agent de contrast (gadoliniu), oferă date importante pentru diagnosticarea SM , înțelegerea istoricului său natural și evaluarea eficacității tratamentului. Imaginile FLAIR și dual-echo au o sensibilitate ridicată pentru detectarea leziunilor SM, care apar ca zone focale de hiperintensitate . Cu toate acestea, există o lipsă de specificitate pentru substraturile patologice eterogene ale acestor leziuni individuale. În special, inflamația , demielinizarea, remielinizarea, glioza și pierderea axonală au un aspect similar al hiperintensităților pe imaginile dual-echo și FLAIR. Imaginile RMN ponderate T1 cu gadoliniu permit diferențierea între leziunile active și cele inactive, deoarece contrastul rezultă din creșterea permeabilității barierei hematoencefalice și corespunde zonelor de inflamație continuă. În cele din urmă, leziunile care apar persistent întunecate pe imaginile

ponderate T1 pre- și post-contrast (leziuni cunoscute și sub denumirea de „găuri negre") sunt asociate cu leziuni tisulare severe mai mari (atât demielinizare, cât și pierdere axonală) comparativ cu leziunile care nu apar întunecate pe imaginile ponderate T1 (Filippi și Roca, 2011).

În 2001, RMN-ul a fost inclus oficial în diagnosticul pacienților cu suspiciune de scleroză multiplă de către un grup internațional de experți care s-a reunit la Londra sub auspiciile *Societății Naționale de Scleroză Multiplă din SUA și ale Federației Internaționale a Societăților de Scleroză Multiplă.* Acest grup a urmărit să reevalueze criteriile de diagnostic existente și să recomande modificări adecvate, acolo unde este necesar . Definiția criteriilor imagistice RMN pentru diagnosticul sclerozei multiple se bazează pe demonstrarea răspândirii leziunilor în spațiu și timp pe studii RMN cu ecograf dual și post-contrast ponderat T1 și pe excluderea altor boli neurologice (Filippi și Roca, 2011). Criteriile de răspândire ale acestui grup, împreună cu unele ulterioare, sunt descrise în Tabelul 8.3.

Tabelul 8.3. Criterii de diseminare în spațiu și timp pentru imagistica prin rezonanță magnetică în scleroza multiplă

Referință	*Spațiu-timp*
Criteriile panelului internațional, 2001	
	Trei sau mai multe dintre următoarele: o leziune ponderată cu gadoliniu; nouă leziuni T2 sau o leziune ponderată cu gadoliniu la trei sau mai multe luni de la debutul sindromului izolat clinic sau o nouă leziune T2 cu referire la un studiu RMN anterior la mai mult de trei luni de la debutul sindromului; o leziune a măduvei spinării poate înlocui o leziune cerebrală.

Criteriile revizuite ale panelului internațional, 2005	Trei sau mai multe dintre următoarele: o leziune ponderată cu gadoliniu; nouă leziuni T2 sau o leziune ponderată cu gadoliniu la trei sau mai multe luni de la debutul sindromului izolat clinic; trei sau mai multe leziuni periventriculare; una sau mai multe leziuni juxtacorticale; una sau mai multe leziuni ale fosei posterioare sau ale măduvei spinării; o leziune a măduvei spinării poate înlocui o leziune infratentorială; orice număr de leziuni ale măduvei spinării poate fi inclus în numărul total de leziuni .

Magnetic Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS), 2010	Una o más lesiones en cada una de las dos o más regiones características: periventricular, yuxtacortical, fosa posterior, médula espinal; todas las lesiones en regiones sintomáticas, excepto en el tronco cerebral y síndromes de la médula espinal	Presencia simultánea de lesiones asintomáticas potenciadas y no potenciadas con gadolinio en cualquier momento, o una nueva lesión en T2 y / o lesión con gadolinio en el seguimiento de las imágenes de RM, independientemente del momento del estudio de línea base

Abrevieri: RMN, imagistică prin rezonanță magnetică.

Volumul total al leziunilor măsurat la RMN ponderat T2 crește cu 5-10% pe an la pacienții cu scleroză multiplă recidivant-remisivă (RR) și progresivă (PS). Mai multe studii transversale au evaluat diferențele în numărul de leziuni hiperintense T2 între diferitele fenotipuri clinice ale sclerozei multiple. Numărul de leziuni hiperintense T2 este mai mare în scleroza multiplă PS decât în scleroza multiplă benignă, RR și progresivă primară (Filippi și Roca, 2011).

Leziunile corticale nu sunt de obicei observate pe imaginile RMN convenționale, - deoarece sunt relativ mici, au un contrast redus în raport cu substanța cenușie normală din jur și pot fi ascunse de efectele lichidului cefalorahidian (LCR) (vezi Figura 8.1). Secvențele RMN cu recuperare prin dublă inversiune permit suprimarea semnalelor atât din substanța albă, cât și din LCR, iar utilizarea lor a îmbunătățit semnificativ capacitatea RMN-ului de a detecta leziunile corticale (care apar ca zone hiperintense) *in vivo* . Astfel, leziuni corticale au fost găsite la pacienți cu oricare dintre fenotipurile clinice majore ale sclerozei sclerotice (SM), inclusiv la cei cu sindrom izolat clinic sugestiv pentru SM. În special, leziunile corticale sunt observate mai frecvent la pacienții cu SM progresivă primară decât la cei cu sindrom izolat clinic sau SM recurent-remisivă, în timp ce sunt mai puțin frecvente la pacienții cu forme benigne decât la cei cu SM recurent-remisivă precoce. Studiile longitudinale au arătat că noi leziuni corticale continuă să se formeze la pacienții cu fenotipuri progresive pe o perioadă de urmărire de 1 până la 2 ani . Au fost descoperite asocieri între încărcătura leziunilor corticale și progresia dizabilității în următorii 2 până la 3 ani la pacienți cu diferite fenotipuri de boală. Este demn de remarcat faptul că RMN-ul cu recuperare prin dublă inversiune permite identificarea unui număr mult mai mic de leziuni ale substanței cenușii decât cele descrise în studiile patologice (Filippi și Roca, 2011).

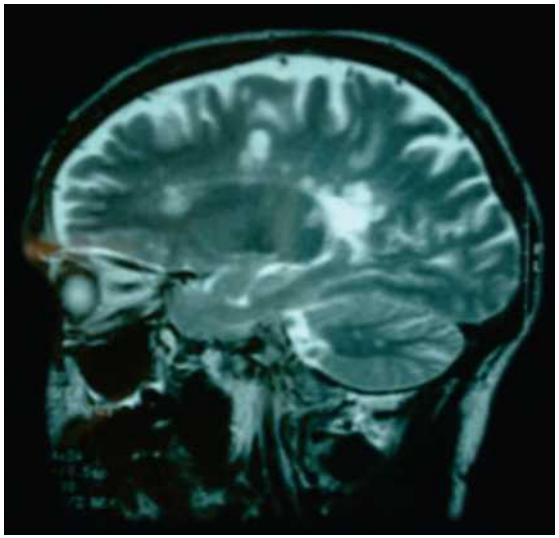

Figura 8.1. Imagistică prin rezonanță magnetică la un pacient în vârstă de 44 de ani cu scleroză multiplă. Neuropsychologic, acesta a prezentat modificări ale memoriei verbale și vizuale și disfuncții premotorii ușoare.

Cuantificarea gradului de atrofie folosind secvențe RMN ponderate T1 oferă o estimare a magnitudinii celor mai distructive aspecte ale sclerozei multiple. La pacienții cu scleroză multiplă cu diferite fenotipuri de boală, volumul creierului scade cu 0,7 până la 1% în fiecare an. O combinație de studii transversale și longitudinale a arătat că atrofia substanței cenușii apare în stadiile incipiente ale bolii și este asociată cu dizabilitate clinică.

Acumularea patologiei corticale joacă un rol fundamental în severitatea dizabilității fizice și cognitive. Măsurătorile atrofiei substanței cenușii sunt cele mai puternic corelate cu progresia dizabilității. Atrofia substanței cenușii crește într-un ritm mult mai rapid în timpul fazelor secundar progresive ale sclerozei multiple și este asociată cu dizabilitatea clinică independent de încărcătura lezională a substanței albe. Acest lucru sugerează că patologia substanței cenușii devine principala componentă a încărcăturii bolii pe măsură ce scleroza multiplă progresează. În schimb, rata de creștere a atrofiei substanței albe rămâne constantă în toate stadiile bolii și nu se corelează cu creșterea dizabilității (Reynolds *et al.,* 2011).

Atrofia pare să varieze în funcție de structurile creierului în diferitele faze ale bolii, așa cum sugerează mai multe studii de morfometrie bazată pe voxel (VBM) . *La* pacienții cu sindrom izolat clinic , atrofia substanței cenușii implică în principal talamusul , hipotalamusul, putamenul și nucleul caudat. La pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), atrofia corticală afectează preferențial regiunea frontotemporală. La pacienții cu scleroză multiplă progresivă primară (SMPP), atrofia se observă în structurile profunde ale substanței

cenușii, trunchiul cerebral, cerebelul și diverse regiuni corticale (aproape în toți lobii). Comparativ cu subiecții de control, pacienții cu forme benigne prezintă un volum redus de substanță cenușie în regiunile subcorticale și frontoparietale. Comparativ cu pacienții cu forme benigne, persoanele cu SMPP au o pierdere cerebeloasă mai mare. Unele studii au legat simptomele de atrofie. De exemplu, atrofia lobilor frontali și parietali se corelează cu prezența și severitatea oboselii (Filippi și Roca, 2011).

imagistica cu tensor de difuzie (ITD) poate fi obținută folosind secvențe RMN eco-planare. ITD-urile măsoară mișcarea difuzională aleatorie a moleculelor de apă, oferind măsurători precum difuzivitatea medie *(* DM) și anizotropia fracțională *(* AN), care sunt sensibile la dimensiunea și geometria spațiilor umplute cu apă. Modificările postmortem cel mai puternic corelate cu difuzivitatea în scleroza multiplă (SM) sunt demielinizarea și pierderea axonală. Anomaliile DM și AN în substanța albă aparent normală, cortex și nucleii substanței cenușii profunde sunt prezente încă din stadiile incipiente ale SM. Aceste anomalii devin mai pronunțate odată cu creșterea deteriorării neurologice și a progresiei bolii. În plus, studiile longitudinale cu ITD au demonstrat o agravare a deteriorării substanței cenușii în timp, reflectată în valorile crescute ale DM, la pacienții cu SM cu forme RR, SP și PP. DM medie a substanței cenușii a fost corelată cu gradul de afectare cognitivă la pacienții cu forme RR și dizabilitate ușoară și este un predictor al acumulării dizabilității pe o perioadă de 5 ani la pacienții cu evoluție PP (Filippi și Roca, 2011).

Spectroscopia de rezonanță magnetică (MRS) a arătat modificări dinamice ale profilurilor metaboliților în zone cu substanță albă aparent normală. De asemenea, detectează modificări ale leziunilor acute de scleroză multiplă (SM), din primele zile de formare a leziunii până la câteva luni mai târziu. În leziunile acute, s-au demonstrat atât niveluri crescute de colină, cât și de lactat, reflectând eliberarea de fosfolipide din membrană și metabolismul celulelor inflamatorii, precum și niveluri scăzute de N-acetilaspartat (NAA), care este un indicator al pierderii sau disfuncției axonale. După faza acută și pe o perioadă de zile până la săptămâni , există o reducere progresivă a intensității rezonanței lactatului până când aceasta revine la niveluri normale. Intensitățile rezonanței colinei și lipidice revin la normal după câteva luni. Nivelurile NAA pot rămâne reduse sau pot prezenta o recuperare parțială la scurt timp după faza acută, durând câteva luni (Filippi și Roca, 2011).

RMN-ul funcțional a relevat în mod constant modificări funcționale corticale în toate fenotipurile de scleroză multiplă (SM). Corelația constatată în majoritatea studiilor între modelele anormale de activare și măsurătorile RMN cantitative sugerează că, cel puțin într-un anumit stadiu al bolii, reorganizarea funcțională poate juca un rol adaptiv și poate limita consecințele clinice ale deteriorării structurale. La debutul bolii, zonele implicate în mod obișnuit în sarcinile motorii, cum ar fi cortexul senzoriomotor primar și zona motorie suplimentară, sunt mai activate. Ulterior, se observă activarea bilaterală a acestor regiuni, urmată de implicarea masivă a unor zone suplimentare, care sunt de obicei cele de care creierul normal are nevoie pentru a îndeplini sarcini noi sau complexe. În mod surprinzător, există și dovezi care susțin un rol maladaptativ al modificărilor funcționale corticale la pacienții cu SM.

La pacienții cu SM progresivă, s-a observat o activare redusă a regiunilor rețelei senzoriomotorii clasice în timpul sarcinilor motorii, împreună cu o implicare crescută a regiunilor de ordin superior, cum ar fi șanțul temporal superior și insula. La pacienții cu deficiențe cognitive, realocarea resurselor neuronale și ineficiența proceselor neuronale au fost asociate cu gradul de deteriorare structurală a țesuturilor. Recent, analiza activității cerebrale în stare de repaus a arătat o sincronizare mai mare a majorității rețelelor în stare de repaus *la* pacienții cu scleroză multiplă izolată clinic și o activitate redusă în regiunile anterioare ale *rețelei în mod implicit* la pacienții cu scleroză multiplă progresivă și deficiențe cognitive (Filippi și Roca, *2011*).

8.3. Neuropsihologie

Estimările privind prevalența deficienței cognitive în scleroza multiplă variază între 40% și 65%. Disfuncția cognitivă apare practic în toate stadiile bolii și în toate cursurile clinice, deși este în general mai puțin frecventă la pacienții cu scleroză multiplă recidivantă-remisivă comparativ cu cei cu scleroză multiplă progresivă și tinde să fie chiar mai puțin frecventă în scleroza multiplă progresivă primară. Deficiența cognitivă a fost chiar constatată la o proporție considerabilă de pacienți care au îndeplinit criteriile actuale pentru scleroza multiplă benignă, cu un impact semnificativ asupra vieții profesionale și sociale (Amato *et al.,* 2010).

Deși există o conștientizare tot mai mare a deficitelor neuropsihologice în scleroza multiplă, unele deficite sunt subtile și, prin urmare, ar putea fi trecute cu vederea în timpul evaluării neurologice de rutină. O evaluare neuropsihologică amănunțită ar trebui considerată esențială, deoarece s-a demonstrat că afectarea cognitivă este un indicator semnificativ al tulburărilor psihologice, precum și o sursă de dizabilitate ocupațională, afectare socială și reducere a calității vieții.

Se cunosc relativ puține lucruri despre progresia declinului cognitiv în scleroza multiplă, în special în stadiile incipiente ale bolii. Cu toate acestea, studiile au demonstrat clar că declinul cognitiv tinde să progreseze în timp. Printre factorii prognostici clinici, afectarea cognitivă incipientă pare a fi cel mai mare factor de risc pentru declinul pe termen scurt. Pe termen lung, crește riscul ca chiar și pacienții cu funcție cognitivă inițial prezervată să experimenteze declin. În ceea ce privește RMN-ul, există corelații consistente, deși moderate, între progresia declinului cognitiv și creșterea numărului de leziuni cerebrale și atrofie.

Calabrese și Penner, în 2007, au propus termenul de „sindrom de deconectare multiplă" pentru a descrie tulburările cognitive din scleroza multiplă, considerând că aceasta se situează între patologiile corticale și subcorticale, deoarece mai multe domenii cognitive pot fi întrerupte în conexiunile lor, producând o varietate de deficite neuropsihologice.

Scleroza multiplă (SM) afectează negativ diverse domenii ale funcției cognitive , inclusiv atenția, eficiența procesării informațiilor, funcția executivă, raționamentul abstract, viteza de procesare și memoria. Domeniile care nu sunt de obicei afectate includ atenția de bază (de

exemplu, întinderea cifrelor) și abilitățile verbale esențiale (de exemplu, denumirea și înțelegerea limbii). Deși funcțiile limbajului sunt de obicei intacte , au fost constatate unele deficite subtile de înțelegere. Problemele de înțelegere a propozițiilor au fost legate de o procesare mai lentă a informațiilor . În timp ce majoritatea studiilor indică faptul că inteligența generală rămâne intactă la pacienții cu SM, alte cercetări au detectat scăderi ușoare, dar semnificative . Demența manifestă este rară, iar cea mai frecventă manifestare clinică este un deficit subtil care poate varia considerabil între pacienți (Calabrese & Penner, 2007; Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Deficiența cognitivă în scleroza multiplă nu pare a fi exclusiv rezultatul distrugerii țesuturilor, ci mai degrabă un echilibru între distrugerea țesuturilor, reparare și reorganizarea funcțională adaptivă.

8.3.1. Memoria

Memoria pare a fi una dintre funcțiile cognitive cel mai frecvent afectate în scleroza multiplă. Cu toate acestea, studiile efectuate pe grupuri selectate de pacienți relevă o variabilitate semnificativă a performanței testelor de memorie. Capacitatea memoriei pe termen scurt, memoria de recunoaștere și învățarea implicită par a fi relativ prezervate. Existența unor deficiențe în memoria la distanță rămâne neclară.

Memoria pe termen lung este una dintre funcțiile cognitive cel mai constant afectate, la 40-65% dintre pacienți. Memoria pe termen lung se referă la capacitatea de a învăța informații noi și de a le recupera ulterior. Studiile timpurii privind afectarea memoriei în scleroza multiplă au sugerat că dificultatea de a recupera informații din memoria pe termen lung a fost cauza principală a deficitului de memorie. Mai recent, însă, cercetările au arătat că problema principală a memoriei constă în învățarea inițială a informațiilor. Pacienții cu scleroză multiplă necesită mai multe repetiții ale informațiilor pentru a atinge un criteriu de învățare predeterminat , dar odată ce informațiile au fost dobândite, reamintirea și recunoașterea ajung la același nivel ca la grupul de control sănătos. Deficitul în dobândirea de informații noi duce la erori în luarea deciziilor și pare să afecteze capacitatea potențială de memorie. Mai mulți factori au fost asociați cu o capacitate scăzută de învățare la persoanele cu scleroză multiplă, cum ar fi viteza de procesare afectată, susceptibilitatea la interferențe, disfuncția executivă și deficitele perceptive (Chiaravalloti și DeLuca, 2008).

Atrofia corticală și volumul cortical au fost corelate cu performanța memoriei verbale și vizuale. În general, pierderea volumului substanței cenușii este mai puternic asociată cu afectarea memoriei verbale decât pierderea volumului substanței albe (Grassiot *et al.,* 2009). Atrofia hipocampică a fost asociată cu deficite în codificarea și recuperarea memoriei (Filippi & Roca, 2011).

8.3.2. Eficiența în procesarea informațiilor

Eficiența procesării informațiilor se referă la capacitatea de a reține și manipula informații în creier pentru o perioadă scurtă de timp (memorie de lucru) și la viteza cu care aceste informații pot fi procesate (viteză de procesare). Viteza redusă de procesare este cel mai frecvent deficit cognitiv în scleroza multiplă. Testele de viteză de procesare pot fi utilizate pentru a prezice declinul cognitiv pe termen lung. Aceste deficite de viteză de procesare sunt observate împreună cu alte deficite cognitive frecvente în scleroza multiplă, cum ar fi deficitele de memorie de lucru și memoria pe termen lung. Deficitele de memorie de lucru și de viteză de procesare se influențează reciproc la pacienții cu scleroză multiplă: pe măsură ce cererea asupra memoriei de lucru crește, atât deficitele de viteză de procesare, cât și cele de memorie de lucru devin mai proeminente. Deficiențe ale memoriei de lucru au fost detectate în stadiile incipiente ale sclerozei multiplă și în diferite stadii ale bolii. Rezultatele studiilor recente cu eșantioane mari au arătat că persoanele cu scleroză multiplă au o incidență semnificativ mai mare a deficitelor de viteză de procesare decât în memoria de lucru, în special la pacienții care au o evoluție a bolii SP.

Performanța în sarcinile de atenție este asociată cu viteza de procesare și memoria de lucru. De obicei, sarcinile de atenție de bază (de exemplu, întinderea cifrelor) nu sunt afectate la pacienții cu scleroză multiplă. Deficiența atenției susținute este mai frecventă, iar deficiențe specifice au fost descrise în atenția divizată (adică sarcini în care pacienților li se cere să se ocupe de mai multe sarcini simultan). Variabilitatea proceselor cognitive etichetate drept „atenție" face dificilă tragerea de concluzii despre efectul sclerozei multiplă asupra proceselor atenționale. În plus, rolul oboselii este adesea trecut cu vederea și este probabil un factor care exercită un efect considerabil asupra performanței în sarcinile care necesită o concentrare mai mare și care sunt de obicei utilizate pentru a identifica deficitele în atenția susținută sau divizată . În cele din urmă, aceste forme mai complexe de atenție (adică susținută și divizată) sunt de obicei mai sever afectate în formele progresive de scleroză multiplă (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Volumele mai mari ale parenchimului cerebral prezic scoruri mai bune la sarcinile care implică atenție, memoria de lucru și viteza de procesare a informațiilor (testele PASAT și SDMT, explicate în secțiunea 8.3.6). Dilatarea ventriculară se corelează negativ cu scorurile SDMT. Scorurile PASAT scăzute se corelează cu volum redus în cortexul prefrontal bilateral, precentral, parietal superior și cerebelos drept la pacienții cu RR. Studiile efectuate pe pacienți cu RR și scleroză multiplă post- remisivă (PRMS) sugerează că pierderea volumului substanței albe este mai puternic asociată cu deficitele de memorie de lucru și de viteză de procesare, în timp ce pierderea volumului substanței cenușii este mai puternic asociată cu afectarea memoriei verbale. Întreruperea tracturilor fibroase contribuie la deconectarea rețelelor implicate în sarcinile memoriei de lucru. Cu toate acestea, scorurile PASAT se corelează, de asemenea, pozitiv cu atrofia neocorticală, în special în lobii frontali, la pacienții cu RR. Implicația atrofiei frontale este susținută de corelațiile dintre atrofia bilaterală a girusului

frontal superior și afectarea învățării verbale, a învățării spațiale, a atenției și a raționamentului conceptual la pacienții cu RR și SP (Grassiot *et al.,* 2009).

8.3.3. Funcții executive

Deficite în funcțiile executive (adică raționament abstract și conceptual , planificare , fluență și organizare) apar la pacienții cu scleroză multiplă, deși mai rar decât deficitele de memorie și de eficiență a procesării informațiilor. Pacienții cu scleroză multiplă au deficite substanțiale atât în fluența fonetică, cât și în cea semantică. Aceștia au dificultăți în a răspunde la feedback-ul din mediu, în a forma concepte și în a se adapta. Perseverarea (adică erori repetate în ciuda dovezilor clare) este frecventă la acești pacienți. Deși aceste deficite nu sunt neapărat legate de memorie, atenție sau factori afectivi , ele pot fi susceptibile la efectele depresiei la pacienții cu scleroză multiplă, ceea ce ar trebui luat în considerare atunci când se interpretează performanța slabă în sarcinile executive (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Atrofia neocorticală este asociată pozitiv cu modificări ale fluenței verbale, iar atrofia girusului frontal superior bilateral este asociată cu o diminuare a raționamentului conceptual (Grassiot *et al.,* 2009).

8.3.4. Funcții vizoperceptive

Dificultățile de procesare vizuală primară (de exemplu, neurita optică) în scleroza multiplă pot avea un efect negativ asupra procesării vizoperceptive, chiar dacă se constată deficite perceptive independente de deficiențele vizuale primare. Funcțiile vizoperceptive includ nu numai recunoașterea unui stimul vizual, ci și capacitatea de a percepe cu exactitate caracteristicile acelui stimul. Comparativ cu studiile privind memoria pe termen lung și eficiența procesării informațiilor, au fost efectuate puține studii asupra procesării percepției vizuale. Până la un sfert dintre persoanele cu scleroză multiplă pot avea un deficit în funcțiile percepției vizuale (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

8.3.5. Alte aspecte emoționale și comportamentale

Tulburările de dispoziție, afective și comportamentale sunt frecvente în scleroza multiplă (SM) . Tulburările de dispoziție și afective sunt reprezentate în principal de depresia majoră, tulburarea bipolară, euforie și afectul pseudobulbar. Principalul volum de literatură se concentrează pe depresia comorbidă, cel mai frecvent tip. Pacienții cu SM au un risc mai mare de a dezvolta depresie în comparație cu persoanele sănătoase și pacienții cu alte boli neurologice cronice. Observația că simptomele depresive pot preceda debutul simptomelor neurologice sugerează că depresia poate fi legată de procese inițiale specifice ale bolii.

Tulburarea bipolară pare a fi de două până la trei ori mai frecventă în SM decât în populația generală. Afectul pseudobulbar este caracterizat prin izbucniri spontane, involuntare și incontrolabile de plâns sau râs inadecvat contextual , care sunt incompatibile sau incongruente cu starea de spirit subiacentă a pacientului. Afectul pseudobulbar în SM este considerat mai frecvent în forma RP și pare a fi asociat cu comorbidități medicale, dizabilitate severă, afectare cognitivă și o durată mai lungă a bolii.

Oboseala este foarte răspândită în scleroza multiplă (SM), poate fi prima sa manifestare și este frecvent cel mai debilitant simptom pentru pacienți. Oboseala este în general definită ca o lipsă subiectivă de energie fizică sau mentală care interferează cu activitățile. Aceasta este o definiție largă și nespecifică, care poate cuprinde diferite procese și constructe fiziopatologice subiacente. Nu trebuie confundată cu somnolența, deoarece o persoană poate experimenta oboseală debilitantă fără a fi predispusă la adormire ușoară. Cu toate acestea , oboseala poate fi asociată cu insomnia.

8.3.6. Evaluare neuropsihologică

Capacitatea cognitivă nu este ușor de observat în cadrul examenelor neurologice de rutină, iar acuzele cognitive auto-raportate sunt adesea complicate de starea de spirit și alte simptome subiective. Prin urmare, o evaluare mai validă se realizează prin evaluare neuropsihologică.

Heterogenitatea sclerozei multiple a dus la o variabilitate semnificativă a rezultatelor testelor neuropsihologice . Unul dintre domeniile cognitive cel mai frecvent afectate la pacienții cu scleroză multiplă este memoria. Un alt deficit fundamental este viteza scăzută de procesare a informațiilor sau bradifrenia în terminologia clinică tradițională. Acest deficit poate fi subtil și dificil de evaluat fără testare neuropsihologică. Deficiențele cognitive au un impact substanțial asupra activităților vieții de zi cu zi, a răspunsului la reabilitare și a capacității de muncă a pacienților.

O parte semnificativă a informațiilor pe care le avem despre afectarea cognitivă în scleroza multiplă se datorează utilizării unor protocoale de cercetare cuprinzătoare, dar în ultimii ani au fost propuse instrumente scurte de evaluare sau *screening* .

Bateria Scurtă Repetabilă *pentru Scleroza Multiplă (* BRB) își are originea în studiile realizate de grupul lui Rao, una dintre cele mai influente echipe în cercetarea neuropsihologică asupra pacienților cu scleroză multiplă. Dintre cele 22 de teste administrate la 102 pacienți, următoarele s-au dovedit a fi deosebit de sensibile: *Testul de Reamintire Selectivă, Testul de Reamintire Spațială 7/24, Testul Controlat de Asociere Orală a Cuvintelor* (COWAT) și *Testul de Adunare Serială Auditivă Ritmizată* (PASAT). BRB pentru afectarea neuropsihologică a evoluat din acest set de teste sensibile , cu unele modificări și adăugarea *Testului Modalităților Simbol-Cifre (* SDMT) pentru a îmbunătăți evaluarea vitezei de procesare mentală. Au fost create mai multe forme pentru a reduce efectele practicii, deși echivalența acestor forme nu este bine stabilită . Testele BRB au fost selectate ținând cont de

timpul de administrare, iar întreaga baterie necesită doar 40-45 de minute pentru administrare. Cercetarea clinică susține sensibilitatea acestei baterii de teste și rămâne o metodă standard în investigarea bolilor. Alte avantaje ale BRB includ disponibilitatea mai multor traduceri europene și date normative, precum și corecții intermediare pentru atenuarea efectelor practicii.

Cercetătorii au căutat să ajungă la un consens cu privire la cele mai fiabile și utile teste psihometrice. În 2001, problema a fost examinată de un grup selectat de Consorțiul Centrelor pentru Scleroză Multiplă. S-a considerat că BRB neglijează domeniile funcției executive superioare și ale procesării spațiale . Literatura de specialitate a fost atent revizuită, punându-se accent pe fiabilitate, forme alternative și date normative. Rezultatul a fost *Evaluarea Minimală a Funcției Cognitive în Scleroza Multiplă* (MACFIMS). MACFIMS încorporează o mare parte din contribuția originală a lui Rao, dar înlocuiește unele teste (a se vedea Tabelul 8.4) și adaugă *Testul de Sortare a Sistemului Funcționare Executivă Delis-Kaplan* și Testul *de Judecăți de Orientare a Liniei pentru a măsura funcția executivă și, respectiv,* procesarea spațială . Bateria MACFIMS necesită aproximativ 90 de minute pentru administrare și este din ce în ce mai utilizată, deși lipsa traducerilor în engleză a sarcinilor verbale a fost un impediment în aplicarea sa pe scară largă (Benedict și Zivadinov, 2011) .

Tabelul 8.4. Comparație între BRB (baterie repetabilă scurtă) și MACFIMS (evaluare minimală a funcției cognitive în scleroza multiplă)

Domeniul cognitiv	*BRB*	*MACFIMS*
Viteza de procesare auditivă și memoria de lucru	PASAT	PASAT
Viteza de procesare vizuală și memoria de lucru	SDMT	SDMT
Memoria episodică auditivă sau verbală	SRT	CVLT-II
Memoria episodică vizuală sau spațială	10/36 Test de reamintire	BVMTR
Limbaj expresiv	COWAT	COWAT
Prelucrare spațială	Neevaluat	JLO
Funcția executivă	Neevaluat	Sortare DKEFS

Abrevieri: BRB, *Baterie repetabilă scurtă;* BVMTR, *Test vizuospațial scurt de memorie revizuit;* COWAT, *Test controlat de asociere orală a cuvintelor;* CVLT-II, *Testul California de învățare verbală-II;* DKEFS, *Sistemul funcțiilor executive Delis-Kaplan;* JLO, *Judecăția orientării liniei;* MACFIMS, *Evaluarea minimală a funcției cognitive în scleroza multiplă;* PASAT, *Test de adunare serială auditivă ritmată;* SDMT, *Testul modalităților cifrelor cu simboluri;* SRT, *Test de reamintire selectivă.*

Au fost propuse și alte baterii de teste pentru explorarea neuropsihologică a sclerozei multiple. *Inventarul Cogniției pentru Scleroza Multiplă* (MUSIC) a fost dezvoltat de Calabrese. Administrarea durează 8-10 minute și investighează domeniile cognitive cele mai

afectate pe cinci subscale. Folosind o listă de cuvinte, acesta evaluează performanța memoriei verbale pe termen scurt și lung . Un test de fluență verbală evaluează funcția executivă, iar un test bazat pe paradigma Stroop măsoară atenția divizată. Pe lângă identificarea deficitelor cognitive , oferă și oportunitatea de a evalua severitatea acestora și permite evaluarea oboselii.

Chestionarul *de screening neuropsihologic pentru scleroza multiplă* (MSNQ), dezvoltat în 2003 de grupul lui Benedict, detectează deficitele cognitive subiective folosind un chestionar. Acesta conține 15 întrebări despre performanța cognitivă în viața de zi cu zi a pacientului și include un formular de autoevaluare și o versiune completată de un informator. Sensibilitatea și specificitatea sunt ridicate. Deși ambele formulare sunt corelate, autorii recomandă în special utilizarea versiunii raportate de informator, deoarece judecata subiectivă a pacientului este puternic asociată cu depresia și mai puțin cu performanța sa cognitivă obiectivă.

Examenul *de screening pentru deficiențe cognitive* (SEFCI) constă în patru teste: SDMT pentru a evalua viteza de procesare și memoria de lucru , *Short Word List* pentru a evalua învățarea verbală și *Shipley Institute of Living Scale.* pentru a măsura vocabularul și abstractizarea verbală. Această baterie necesită aproximativ 25 de minute pentru administrare și diferențiază cu o sensibilitate și specificitate bune între persoanele cu aspect cognitiv intact și pacienții cu scleroză multiplă și dizabilități .

Recent, Duque și colegii săi au propus Bateria Neuropsihologică Scurtă (BNB), care include patru teste neuropsihologice (testul de memorie episodică, SDMT, testul de rechemare categorică și o adaptare a PASAT) ca un test scurt de screening.

Cele mai sensibile teste individuale pentru detectarea deficitelor la pacienții cu scleroză multiplă sunt SDMT, PASAT și testele de fluență fonetică și semantică (Hoffman și *colab.,* 2007). Primele două sunt explicate mai jos datorită relevanței lor în evaluarea neuropsihologică în scleroza multiplă.

Testul SDMT evaluează viteza psihomotorie în domeniile atenției concentrate și căutării vizuale. Testul necesită ca pacienții să vizualizeze un set de simboluri asociate cu numere prezentate pe o cheie în partea de sus a paginii. Sarcina este de a scana o pagină cu aceste simboluri și de a oferi numărul corespunzător cât mai repede posibil. În cea mai populară versiune pentru pacienții cu scleroză multiplă, examinatorul are aceeași pagină cu stimulii ca și pacientul și înregistrează răspunsurile orale, evitând astfel interferențele din cauza problemelor motorii foarte frecvente din braț. Examinatorul înregistrează numărul total de răspunsuri corecte în 90 de secunde.

Testul PASAT a fost dezvoltat pentru a studia deficitele cognitive cauzate de comoțiile cerebrale și a devenit un instrument cheie de evaluare pentru scleroza multiplă (SM). Participanților li se prezintă auditiv numere înregistrate și trebuie să adune ultimele două numere și să enunțe rezultatul. Deoarece suma este rostită cu voce tare, aceasta îndepărtează atenția de la ultimul număr prezentat, necesitând participanților să utilizeze memorarea activă. Testul PASAT are mai multe componente cognitive: memorie de lucru cu o componentă de memorie *retroactivă* (pentru a rechema ultimul număr auzit), o componentă de rezoluție a

interferențelor (deoarece acest număr trebuie protejat de interferențele subvocale) și o componentă de comutare (mutarea atenției de la sumă la numărul prezentat anterior). Studiile RMN funcționale au arătat că efectuarea testului PASAT duce la un răspuns BOLD *(dependent de nivelul de oxigenare a sângelui) crescut* în cortexul prefrontal și lobul parietal inferior stâng. Deoarece PASAT este o sarcină programată (intervalul dintre numerele prezentate în versiunea standard este de 3 secunde), este dificil de rezolvat, iar mulți pacienți se confruntă cu un stres considerabil atunci când o efectuează. Testul PASAT este o măsură adecvată a disfuncției cognitive în scleroza multiplă și are o sensibilitate și specificitate de 74%, respectiv 65% (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Este important de reținut că evaluarea neuropsihologică trebuie efectuată dintr-o perspectivă integrată, luând în considerare influența depresiei, anxietății sau oboselii asupra rezultatelor, precum și alți factori individuali și demografici . De asemenea, este important să se adapteze testele pentru a minimiza efectele deficiențelor motorii și senzoriale asupra performanței cognitive. În plus, este recomandabil să se evite evaluările în timpul unui episod simptomatic sau al unei exacerbări, având în vedere natura temporară a efectului său asupra cogniției.

În Capitolul 9 vom discuta dovezile actuale privind reabilitarea neuropsihologică aplicată, printre altele, în cazul sclerozei multiple.

Intervenția neuropsihologică în îmbătrânire și demență

Intervenția neuropsihologică a cunoscut o dezvoltare semnificativă în ultimii ani. Posibilitățile de intervenție s-au extins considerabil prin abandonarea credinței eronate în imutabilitatea sistemului nervos central și odată cu creșterea dovezilor că există un grad considerabil de - neuroplasticitate chiar și în creierul adultului (Berlucchi, 2011).

În prezent, proporția adulților în vârstă din societatea noastră crește rapid. Drept urmare, un număr mare de persoane vor întâmpina dificultăți cu funcțiile executive, memoria și viteza de procesare a informațiilor. Există o dezbatere continuă cu privire la posibilitatea amânării sau chiar inversării acestor dificultăți (Reijnders *et al.,* 2013). În plus, un număr semnificativ de persoane vor dezvolta demență. Demența provoacă un declin progresiv al funcției cognitive . Consecințele comportamentale și funcționale ale demenței se numără printre principalele cauze ale dizabilității la nivel mondial, având un impact semnificativ asupra vieții de zi cu zi a celor afectați și agravând calitatea vieții familiilor acestora. Eficacitatea tratamentelor farmacologice este limitată. Prin urmare, intervențiile non-farmacologice pentru pacienții cu demență au stârnit un interes considerabil în ultimii ani, iar multe abordări diferite sunt în prezent investigate (Cotelli *et al.,* 2012).

9.1. Dovezi actuale ale eficacității

În ultimul secol, cercetarea și cunoștințele au crescut exponențial, dublând volumul articolelor publicate la fiecare 10 până la 15 ani. Recuperarea electronică a acestor informații a început în 1966 de către *Biblioteca Națională de Medicină,* iar accesul electronic la textul articolelor și revistelor a devenit posibil în 1998. În prezent, avem diverse baze de date prin intermediul cărora putem accesa informații publicate. Printre cele mai utilizate se numără MEDLINE,

EMBASE, CINAHL, AMED, PSYCINFO și LILACS. Cantitatea vastă de informații disponibile reprezintă o provocare semnificativă pentru medici, care trebuie să clasifice și să identifice cele mai valide teste și tratamente.

Practica bazată pe dovezi, care a început în anii 1990, impune ca deciziile clinice să respecte cele mai bune dovezi disponibile. În plus, aceasta oferă o metodologie specifică ce constă în transformarea unei probleme clinice într-o întrebare la care se poate răspunde, căutarea sistematică a celor mai bune dovezi și utilizarea acestora ca bază pentru deciziile clinice care rezolvă problema.

În ultimii ani, au fost dezvoltate diverse metode ierarhice pentru a evalua calitatea dovezilor pentru intervențiile terapeutice și alte aspecte, cum ar fi utilitatea testelor de screening, acuratețea testelor de diagnostic, prevalența și prognosticul. Aceste metode oferă îndrumări și instrumente care permit profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților acestora să găsească, să evalueze și să utilizeze cele mai bune dovezi disponibile (a se vedea Tabelul 9.1).

Cuadro 9.1. Metode de gradare a evidenței

Organizație	*Direcție WEB*
Serviciile preventive ale Statelor Unite Grupul operativ (USPSTF)	http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/
Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE)	http://www.nice.org.uk/
Centrul Oxford pentru Cercetare Bazată pe Dovezi Medicină (CEBM)	http://www.cebm.net/
Grupul de lucru pentru evaluarea, elaborarea și clasificarea recomandărilor (GRADE)	http://www.gradeworkinggroup.org/

Aceste metode clasifică și clasifică diferitele tipuri de dovezi clinice, ținând cont de diversele modele de cercetare. În general, se consideră că cele mai bune dovezi privind beneficiile unei intervenții provin din analizele sistematice ale studiilor clinice randomizate controlate. Dacă nu se găsesc dovezi la acest nivel, se recomandă căutarea unor studii clinice randomizate individuale, urmate de studii de cohortă, studii caz-control sau serii de cazuri și raționamente despre mecanisme (a se vedea tabelul 9.2).

Tabelul 9.2. Tipul studiilor

Tip	*Definiție*
Revizuire sistematică	Aplicarea sistematică a strategiilor pentru limitarea erorilor de analiză în colectarea, evaluarea critică și sinteza tuturor studiilor relevante pe o anumită temă. Se deosebește de meta-analiză prin faptul că nu include un rezumat cantitativ al rezultatelor.
Studiu controlat randomizat	Studiu epidemiologic în care subiecții dintr-o populație sunt repartizați aleatoriu în grupuri, de obicei numite grupuri de studiu și de control, pentru a primi sau nu un tratament sau o intervenție.
Studiu de cohortă	O metodă analitică de studiu epidemiologic în care se identifică grupurile dintr-o populație care sunt, au fost sau vor fi expuse la un factor care influențează, de exemplu, probabilitatea apariției unei anumite boli. Principala caracteristică este observarea unui număr mare de cazuri pe o perioadă lungă de timp , cu compararea ratelor de incidență care diferă în funcție de nivelurile de expunere.
Studiu caz-control	studiu caz-control este un studiu epidemiologic observațional al unor persoane cu o boală (sau altă caracteristică de interes) și al unui grup de control (de referință) adecvat, fără boala. Studiile retrospective caz-control identifică factorii sau expunerile potențiale care pot fi asociate cu boala.
Serie de cazuri	Un grup sau o serie de rapoarte ale pacienților care au primit un tratament similar. Acestea conțin de obicei informații demografice și clinice detaliate despre pacienții individuali. Deoarece nu utilizează un grup de control cu care să se compare rezultatele, le lipsește validitatea statistică.
Raționament despre mecanisme	Implică o deducere a mecanismelor prin care se consideră că o intervenție produce un rezultat relevant

Diverse organizații oferă analize sistematice ale cercetărilor publicate pentru a ajuta clinicienii și pacienții în luarea deciziilor. *Cochrane Collaboration* (www.cochrane.org) este

una dintre cele mai cunoscute. Similar altor colecții de analize sistematice, cum ar fi DARE *(Database of Abstracts of Reviews of Effects),* acestea efectuează o căutare detaliată și repetabilă a literaturii de specialitate, prezentând cele mai bune dovezi disponibile. În plus, există reviste precum *The ACP (American College of Physicians) Journal Club, Bandolier, Bmjupdates* și *seria de reviste „Evidence-based…”,* dedicate analizei critice a unor articole selectate.

Există un consens larg asupra faptului că practica clinică trebuie să fie bazată pe dovezi . Cu toate acestea, este, de asemenea, important să recunoaștem că intervențiile pentru care nu au fost încă efectuate studii controlate randomizate nu pot fi considerate eficiente sau ineficace. Acestea sunt pur și simplu intervenții care nu au fost încă evaluate. Pe de altă parte, unele metode de analiză a dovezilor au fost criticate pentru simplificarea lor excesivă. De exemplu, tendința de a acorda prioritate studiilor controlate randomizate față de studiile observaționale, fără a lua în considerare faptul că, în unele cazuri, studiile observaționale pot oferi cele mai bune dovezi . De asemenea, trebuie să ținem cont de faptul că unele dintre aceste metode utilizează cerințe de calitate care nu pot fi impuse intervențiilor psihologice , cum ar fi cercetarea orb.

Principalele probleme care împiedică ajungerea la concluzii ferme sunt, de obicei, deficitul de studii; eterogenitatea și imprecizia variabilelor dependente și independente, ceea ce face dificilă sintetizarea exhaustivă a literaturii de specialitate; inconsecvențele dintre rezultatele studiilor observaționale și cele dintre studiile observaționale și studiile clinice randomizate controlate, precum și dimensiunile efectului destul de moderate (Williams *et al.,* 2010).

Raportul final al *Grupului de lucru pentru practică bazată pe dovezi (2005)* al Asociației Americane de Psihologie (APA) concluzionează că o varietate de modele de cercetare contribuie la practica bazată pe dovezi și că diferite modele pot fi adecvate pentru a aborda diferite întrebări. De exemplu, studiile de caz individuale pot fi o sursă valoroasă de inovare și generare de ipoteze; cercetarea calitativă poate fi utilizată pentru a descrie experiența subiectivă a participanților la o intervenție; studiile de caz sistematice pot fi deosebit de utile atunci când se compară pacienți individuali cu alții cu caracteristici similare; iar modelele experimentale cu caz unic sunt deosebit de utile pentru stabilirea relațiilor cauzale în contextul individual.

9.2. Intervenții specifice

Necesitatea prevenirii și tratării tulburărilor neuropsihologice asociate cu îmbătrânirea și demența a condus la dezvoltarea a numeroase strategii de intervenție. Această secțiune va trece în revistă intervențiile neuropsihologice utilizate în prezent în cazul îmbătrânirii și în unele dintre patologiile care au primit cea mai mare atenție. În îmbătrânirea normală, aceste intervenții se concentrează pe îmbunătățirea funcționării, cu scopul de a amâna sau preveni declinul cognitiv viitor. În cazul persoanelor cu boli neurodegenerative progresive, obiectivele

acestor intervenții, care combină de obicei antrenamentul funcțional și dobândirea de abilități și strategii compensatorii, sunt de a optimiza abilitățile cognitive și funcționale pentru cât mai mult timp posibil (Acevedo & Loewenstein, 2007).

9.2.1. Îmbătrânire

Îmbătrânirea progresivă a populației și creșterea longevității, împreună cu posibilitatea prevenirii sau întârzierii apariției bolilor neurodegenerative , au condus la un interes tot mai mare în conceperea de intervenții care pot menține sau îmbunătăți funcționarea mentală. Diverse strategii de intervenție, cum ar fi dieta, exercițiile aerobice, interacțiunile sociale, - intervențiile farmacologice , meditația, antrenamentul cognitiv și jocurile video, au fost promovate pentru utilitatea lor potențială în îmbunătățirea memoriei, vitezei de procesare , funcțiilor executive și inteligenței. Cu toate acestea, este necesar să se demonstreze că astfel de intervenții pot produce cu adevărat beneficii de o amploare și o amploare suficiente pentru a îmbunătăți semnificativ calitatea vieții de zi cu zi (Green & Bavelier, 2012).

Intervențiile dezvoltate pentru a preveni sau minimiza efectele îmbătrânirii cognitive pot fi clasificate în: programe de antrenament strategic, abordări multimodale, antrenament cardiovascular și antrenament de proces (Lustig *și colab.,* 2009):

1. Programele de antrenament strategic implică mai întâi identificarea sarcinilor problematice, apoi proiectarea de strategii care să ajute la îmbunătățirea performanței în aceste sarcini și , în final, antrenamentul în strategiile în sine. Multe studii timpurii au folosit această abordare. Antrenamentul a fost efectuat pentru a îmbunătăți memoria, raționamentul și rezolvarea problemelor, stabilirea obiectivelor și procesele de căutare verbală și nonverbală. Un exemplu de strategii mnemonice pentru listele verbale ar putea fi organizarea elementelor de pe liste. Antrenamentul raționamentului ar putea consta în exerciții de raționament inductiv în care trebuie găsit următorul element dintr-o serie. Acest tip de intervenție are adesea efecte semnificative și de durată în domeniile antrenate, deși dovezile privind transferul său către alte sarcini sau funcții sunt limitate.
2. Abordările multimodale s-au dezvoltat parțial ca răspuns la transferul limitat al efectelor din programele axate pe strategii specifice. Acestea tind să fie intervenții mai complexe, care implică schimbări ale stilului de viață și pot include atât aspecte sociale, cât și cognitive . Exemple ale acestei abordări includ participarea la cursuri pentru a învăța noi abilități (cum ar fi fotografia sau teatrul), implicarea în sarcini solicitante din punct de vedere cognitiv, cum ar fi jocul *de bridge,* sau participarea la activități de voluntariat. Scopul este ca activitățile să fie atractive și semnificative din punct de vedere social pentru a asigura continuarea lor după încheierea perioadei de instruire formală. Dintr-o perspectivă științifică, este dificil de identificat care aspect

al unui protocol atât de complex este responsabil pentru beneficii.

3. Antrenamentul cardiovascular ar putea fi considerat, de asemenea, un tip de abordare multimodală pentru îmbunătățirea funcției cognitive la adulții în vârstă. Această metodă prezintă efecte relevante și pe scară largă atunci când exercițiile fizice sunt practicate cu o intensitate suficientă, dar este posibil să nu fie accesibilă adulților în vârstă cu limitări fizice.
4. Antrenarea proceselor este, de asemenea, comună. Procese cognitive specifice, cum ar fi memoria, sunt antrenate fără a se instrui în mod explicit o strategie, cum ar fi ordonarea listelor care trebuie reținute. Aceste programe au demonstrat capacitatea de a generaliza la alte sarcini neantrenate legate de același proces.

Una dintre cele mai recente analize sistematice publicate privind eficacitatea intervențiilor cognitive la adulții sănătoși a analizat 21 de studii clinice randomizate și studii clinice efectuate în ultimii cinci ani. Conținutul studiilor de intervenție a variat foarte mult, la fel ca și calitatea lor metodologică . Cu toate acestea, rezultatele au arătat dovezi că antrenamentul cognitiv poate fi eficient în îmbunătățirea diferitelor funcții cognitive: memorie , funcție executivă, viteză de procesare, atenție, inteligență și metacogniție. Rămâne neclar dacă astfel de intervenții cognitive duc la îmbunătățiri generalizabile în activitățile vieții de zi cu zi

. Intervențiile specifice utilizate în aceste studii sunt descrise în Tabelul 9.3, prezentate în funcție de funcția sau grupul de funcții vizate de intervenție (Reijnders *et al.,* 2013).

Tabelul 9.3. Intervenții cognitive la adulții vârstnici sănătoși

Domeniu	*Tipul de tratament*	*Sesiuni și durată*
Memorie	Informații despre îmbătrânire, nutriție, umor și tehnici mnemonice	6 săptămâni; 1 sesiune pe săptămână de 30-60 de minute . Total: 6 ore
Memoria la persoanele foarte în vârstă	Antrenamentul computerizat al memoriei de lucru	3 luni; 2 ședințe pe săptămână a câte 45 de minute.
Antrenamentul memoriei bazat pe instrucțiuni	Antrenament în tehnici de memorare, imaginație și generare de propoziții	4 sesiuni de câte 2 ore fiecare. Total: 8 ore
Sarcini de memorie de lucru și generalizare la sarcini neantrenate	Antrenamentul memoriei de lucru cu o sarcină de span	3 sesiuni de 60 de minute. Total: 3 ore
Memoria de lucru	Antrenamentul sarcinilor de memorie de lucru	4-5 săptămâni; 5 zile pe săptămână; 20-30 de minute pe zi. Total 12,5 ore
Autoeficacitatea în memorie	Program de instruire multifactorială care include - instruire în strategii, lectură și exerciții	6 ședințe a câte 2 ore. Total 12 ore
Autoeficacitatea în memorie	Abordare multifactorială cu instruire în strategii , discuții, lectură, exerciții	6 sesiuni de câte 2 ore fiecare. Total: 12 ore
Autoeficacitatea în memorie	Antrenamentul memoriei bazat pe un model cognitiv-comportamental	8 sesiuni plus 4 sesiuni suplimentare de consolidare. Total: 18 ore
Strategii de memorare și efectul lor asupra sarcinilor neexersate	Două strategii de memorare și 3 sarcini computerizate de memorare	3 sesiuni de câte 2 ore fiecare. Total: 6 ore
Capacitatea de a regla învățarea	Antrenamentul abilităților metacognitive acasă	2 săptămâni cu lecții și 4 sarcini de îndeplinit

Viteză și precizie în procesarea informațiilor	Antrenament cognitiv bazat pe plasticitate	8 săptămâni; 5 zile pe săptămână; 1 oră pe zi. Total: 40 de ore
Abilități perceptive	Antrenament cognitiv vizual cu programul Sweep Seeker	3-5 ședințe pe săptămână. Total: 10 ore
Inhibarea stimulilor irelevanți	Antrenament individual în atenție selectivă	8 sesiuni de câte 1 oră pe săptămână. Total: 8 ore
Cogniție și afect	Curs de teatru	8 ședințe de câte 1 oră fiecare; 2 ședințe pe săptămână. Total:
Funcțiile cognitive și calitatea vieții	Terapia cognitivă în diferite funcții	2 ani; un total de 180 de ședințe. Total: 27 de ore
Calitatea vieții la adulții în vârstă	Instruire pe calculator	3 sesiuni de câte 4 ore fiecare; 16 sarcini de îndeplinit pe parcursul a 1
Activitatea fizică, socială și cognitivă (memorie și funcții executive)	Programul Community Experience Corps pentru a ajuta copiii de școală primară cu cititul și comportamentul în clasă	1 an; 15 ore pe săptămână. Total: 630 ore
Performanța cognitivă	Strategii de educație, instruire și memorie	4 sesiuni de 90 de minute. Total: 6 ore
Performanța cognitivă	Curs de exerciții cognitive și fizice	6 luni; 75 de ședințe a câte 90 de minute. Total: 112,5
Inteligență fluidă	Diverse activități te stimulează	10-12 săptămâni; 2 ore pe săptămână. Total: 24 de ore
Funcții executive	Joc de strategie în timp real	15 sesiuni de antrenament a câte 1,5 ore fiecare; 4-5 săptămâni . Total: 22,5 ore

Intervențiile care utilizează computere și jocuri video pot fi mai rentabile și pot ajunge la un număr mai mare de persoane. O meta-analiză recentă a efectelor a trei tipuri de intervenții computerizate (sarcini clasice de antrenament cognitiv, software neuropsihologic și jocuri video) a constatat rezultate comparabile și chiar mai bune decât cele găsite în recenziile intervențiilor tradiționale cu hârtie și creion. Majoritatea studiilor au indicat că adulții în vârstă nu trebuie să fie pricepuți la tehnologie pentru a beneficia de intervenție (Kueider *și colab.,* 2012).

În ultimul deceniu, numeroase studii au indicat faptul că, pe lângă antrenamentul mental,

exercițiile fizice pot îmbunătăți o varietate de abilități cognitive . O analiză recentă a robusteții datelor, deși a găsit mai multe studii pozitive, nu a găsit suficiente dovezi că exercițiile fizice îmbunătățesc cogniția la adulții în vârstă (Snowden *și colab.,* 2011). S-a sugerat că lipsa efectelor pozitive în unele studii controlate randomizate se poate datora prescrierii unor niveluri de intensitate a exercițiilor mai mici decât cele recomandate. Efectele benefice s-ar obține la niveluri de intensitate moderate. Cu toate acestea, rezultatele unei meta-analize recente sugerează că exercițiile fizice și practica cognitivă extinsă au un efect similar asupra îmbunătățirii funcțiilor cognitive, cum ar fi memoria, funcțiile executive și timpul de reacție (Hindin & Zelinski, 2012). Pe de altă parte, deși dovezile sunt insuficiente pentru a concluziona că intervențiile multimodale sunt superioare efectului izolat al intervențiilor cognitive sau de exerciții fizice, unele analize recente sugerează că ambele strategii combinate pot interacționa pozitiv și pot genera schimbări sinergice benefice (Kraft, 2012).

Unele proceduri par să faciliteze învățarea și memoria prin încorporarea de noi neuroni în creierul adult, în timp ce altele previn moartea celulară programată. În fiecare zi, mii de noi neuroni sunt încorporați în creierul adult printr-un proces numit neurogeneză. Multe dintre aceste celule noi sunt generate în formațiunea hipocampică, o structură a creierului necesară pentru multe tipuri de învățare nouă. Noii neuroni hipocampici sunt foarte receptivi la mediul extern. Exercițiile aerobice sunt una dintre cele mai bine caracterizate influențe, deoarece provoacă o creștere mare a numărului de celule produse. Aproximativ jumătate din celulele nou generate suferă moarte celulară programată între una și două săptămâni după naștere , unele chiar înainte de a se conecta funcțional cu alți neuroni din creierul adult. Studii recente indică faptul că moartea majorității acestor celule poate fi prevenită prin antrenament cognitiv (Curlik & Shors, 2013). Folosind neuroimagistica la adulții în vârstă, s-a constatat o reorganizare funcțională și structurală atât a substanței cenușii, cât și a celei albe, în asociere cu intervenții cognitive.

Deși dovezile actuale sugerează efecte pozitive ale antrenamentului cognitiv și ale exercițiilor fizice asupra funcției cognitive și cerebrale, nu putem încă recomanda intervenții specifice care pot preveni demența sau pot încetini debutul acesteia (Williams *și colab* ., 2010).

9.2.2. Insuficiență cognitivă ușoară

În 2013, Huckans *și colab.* au propus un model provizoriu de reabilitare pentru a ghida intervențiile pentru persoanele cu deficiență cognitivă ușoară (MCI). Conform acestui model, terapiile de reabilitare cognitivă urmăresc: reducerea simptomelor MCI, întârzierea sau prevenirea progresiei către demență sau vindecarea directă a MCI (creșterea ratei de conversie de la MCI la îmbătrânire normală). Există patru abordări posibile pentru a realiza acest lucru:

1. are ca scop îmbunătățirea sau restaurarea abilităților cognitive afectate . În general, folosește repetarea sarcinilor structurate care vizează un anumit domeniu cognitiv .
2. Antrenament cognitiv compensatoriu, care vizează îmbunătățirea deficienței

funcționale. Strategiile compensatorii pot fi interne (cum ar fi utilizarea imaginilor sau a acronimelor pentru a compensa dificultățile de memorie), externe (cum ar fi utilizarea alarmelor sau a sistemelor de navigație) sau de mediu (cum ar fi crearea de spații de lucru fără distrageri).

3. Intervențiile privind stilul de viață au ca scop îmbunătățirea echilibrului dintre factorii de risc și cei de protecție asociați cu insuficiența cognitivă ușoară (MCI) sau demența. Strategiile privind stilul de viață vizează în principal creșterea exercițiilor fizice regulate, aderența la dieta mediteraneană și participarea la activități stimulatoare din punct de vedere cognitiv, reducând simultan fumatul și consumul excesiv de alcool.
4. Intervențiile psihoterapeutice au ca scop ameliorarea simptomelor neuropsihiatrice de depresie, anxietate, oboseală și insomnie, frecvente în insuficiența cognitivă ușoară (MCI). Aceste intervenții utilizează metode cognitiv-comportamentale (cum ar fi restructurarea cognitivă, exercițiile de relaxare și tehnicile *de mindfulness*).

Până în prezent, puținele studii efectuate oferă dovezi limitate privind eficacitatea celor patru abordări prezentate (Huckans *și colab., 2013). O meta-analiză recentă a demonstrat că, după* intervenția cognitivă , pacienții cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI) se îmbunătățesc atât la nivelul măsurilor cognitive obiective, cât și la nivelul măsurilor subiective (îmbunătățire autopercepută). Mai exact, persoanele cu MCI experimentează beneficii moderate în ceea ce privește limbajul, anxietatea autopercepută și capacitatea funcțională; și, într-o măsură mai mică, în ceea ce privește alte funcții cognitive (memorie, funcție executivă, atenție și viteză de procesare), modificările autopercepute ale memoriei și simptomele depresive. Per total, beneficiile obținute prin intervenția cognitivă sunt modeste pentru activitățile vieții de zi cu zi sau calitatea vieții (Li *și colab.,* 2012). Deși memoria nu pare a fi cel mai mare beneficiar, este una dintre puținele funcții care s-a dovedit până acum că menține îmbunătățirea obținută după 4 luni de la finalizarea tratamentului (Huckans *și colab.,* 2013).

Per ansamblu, cele mai promițătoare abordări par a fi intervențiile privind stilul de viață și cele care nu se limitează la îmbunătățirea unei singure funcții (Huckans și *colab.,* 2013). În plus, intervențiile computerizate au fost considerate o bună opțiune pentru antrenamentul cognitiv, iar intervențiile educaționale structurate sunt cea mai bună modalitate prin care pacienții pot percepe îmbunătățirea. În ceea ce privește variabilele importante, cum ar fi numărul sau durata sesiunilor, încă nu există dovezi specifice care să ghideze intervenția la persoanele cu insuficiență cognitivă ușoară (MCI). De fapt, având în vedere descoperirile actuale, prelungirea sau creșterea numărului de sesiuni pare a fi contraproductivă (Li *și colab.,* 2012).

Având în vedere lipsa unor dovezi semnificative cu privire la cea mai bună intervenție de prescris pentru cazurile de insuficiență cognitivă ușoară (MCI), s-a propus ca studiile clinice să includă nu doar măsuri obiective și subiective, ci și măsuri ale funcționării zilnice a pacientului. În plus, este necesar să se evalueze efectele pe termen scurt și lung (după 3 sau 6

luni de intervenție) și capacitatea subiecților de a continua să utilizeze strategiile învățate după încheierea intervenției. De asemenea, este foarte recomandabil ca, pentru a ajunge la recomandări bazate pe dovezi, rezultatele să fie comparate cu un grup de control care nu a primit tratamentul (Huckans *et al.,* 2013).

În orice caz, abordările alese vor fi completate de intervenția farmacologică necesară, realizată de alți specialiști, prin care sunt sporite efecte precum reducerea riscului cardiovascular, reducerea simptomelor depresive sau suprimarea obiceiului de a fuma, acestea fiind, de asemenea, obiective ale unora dintre abordările menționate.

9.2.3. Boala Alzheimer

În viitor, ar putea fi posibilă prevenirea bolii Alzheimer (BA) prin promovarea unui stil de viață sănătos, care include o dietă adecvată și implicarea în activități cognitive și fizice. Însă, până când vom putea preveni complet BA, este absolut esențial să găsim cea mai bună modalitate de a o trata. Nu există un consens cu privire la tratamentul optim, deși există propuneri care ne permit să ne îndreptăm în direcția corectă.

Unele dintre aceste propuneri pot fi prea generale, așa cum este cazul studiului național multicentric realizat în Franța, care a propus o intervenție bazată pe o monitorizare mai frecventă, la fiecare șase luni, decât cea oferită în mod obișnuit pacienților cu boala Alzheimer și familiilor acestora. Această monitorizare a implicat evaluări complete și furnizarea de ghiduri standardizate bazate pe problemele identificate. Această abordare a fost insuficientă pentru a reduce declinul funcțional la persoanele cu boala Alzheimer ușoară și moderată care au participat la studiu.

Alte propuneri utilizează abordări clasice ale intervenției cognitive: stimularea cognitivă, antrenamentul cognitiv și reabilitarea cognitivă.

Conform analizei realizate de Ballard *și colab.* (2011b), stimularea cognitivă ar putea fi cea mai bună abordare pentru boala Alzheimer, deși trebuie menționat că necesită multă muncă și, prin urmare, trebuie evaluată rentabilitatea acesteia (după cum spune autorul). O componentă a stimulării cognitive este orientarea către realitate, care, singură, ajută pacienții să obțină scoruri între 1 și 1,3 puncte mai mari decât grupul de control la Mini- *Mental State Examination (MMSE). S-a* demonstrat că stimularea cognitivă îmbunătățește performanța cognitivă și calitatea vieții timp de până la un an după terminarea tratamentului (Ballard *și colab.,* 2011b).

În ceea ce privește antrenamentul cognitiv, s-a considerat că strategiile restaurative au un efect mai mare decât strategiile compensatorii. O meta-analiză a 17 studii controlate sugerează că antrenamentul cognitiv oferă beneficii cognitive și funcționale persoanelor cu boala Alzheimer . Cele mai mari efecte au fost constatate în învățare, memorie, funcții executive,

activități ale vieții de zi cu zi, depresie și cogniție și funcționare generală (Lindesay, 2010). În prezent, utilizarea jocurilor populare de antrenament cerebral nu prezintă un beneficiu semnificativ pentru persoanele cu boala Alzheimer. De fapt, nu s-a demonstrat în mod constant eficiența acestora la persoanele peste 60 de ani sau cu deficiențe cognitive (Ballard *et al.,* 2011b).

Stimularea și antrenamentul cognitiv, care sunt mai concentrate pe îmbunătățirea directă a funcției cognitive , combat declinul cognitiv inexorabil al bolii Alzheimer (BA) pentru a obține rezultate indirecte în experiențele din viața reală ale pacienților. Reabilitarea cognitivă, care vizează mai direct îmbunătățirea activităților vieții de zi cu zi, ar părea a fi o soluție mai bună. În plus, există dovezi că reabilitarea cognitivă îmbunătățește și funcția cognitivă (în special memoria) și starea de spirit în BA, chiar dacă acestea nu sunt obiectivele sale principale. În cel mai recent studiu clinic randomizat, multicentric, publicat, aplicarea reabilitării cognitive la pacienții cu BA ușoară pe parcursul a 12 sesiuni, utilizând patru abordări (ajutoare externe pentru memorie, introducerea rutinelor zilnice, structurarea zilei și planificarea activităților și reminiscență) a îmbunătățit simptomele depresive la femeile cu boala Alzheimer, dar nu și simptomele comportamentale sau cognitive, nici funcționarea zilnică generală a participanților. În plus, la sfârșitul tratamentului , îngrijitorii din grupul tratat s-au simțit mai împovărați *(povară subiectivă)* decât cei din grupul de control. Rezultatele studiului și luarea în considerare a lucrărilor anterioare îi determină pe autori să propună aspecte de luat în considerare în intervențiile viitoare: efectuarea de tratamente extrem de individualizate , concentrarea pe un număr limitat de nevoi personale relevante, asigurarea transferului abilităților învățate în viața reală, efectuarea de tratamente suficient de lungi pentru ca strategiile dobândite să devină automate, efectuarea de sesiuni regulate de urmărire sau de întărire, astfel încât strategiile dobândite să persiste și verificarea rezultatului cu măsuri adecvate pentru fiecare pacient (Kurz *et al.,* 2012).

În lumina rezultatelor prezentate, cele trei abordări, stimulare, antrenament și reabilitare, par adecvate, dar nu suficiente. Există caracteristici , posibil intrinseci tuturor acestora, care trebuie identificate pentru a formula recomandări pentru intervenții non-farmacologice pentru pacienții cu Alzheimer.

În această intenție, analiza sistematică și meta-analiza efectuată de Olazarán *și colab* . (2010) concluzionează că terapiile non-farmacologice se impun ca o abordare utilă, versatilă și rentabilă pentru îmbunătățirea performanței și a calității vieții îngrijitorilor și a pacienților cu boala Alzheimer (BA) și tulburări conexe. În această lucrare interesantă, principala recomandare este că utilizarea intervențiilor multi-componente bazate pe evaluare individuală, informare , consiliere și sprijin pentru îngrijitori întârzie necesitatea instituționalizării persoanelor cu BA și tulburări conexe. Acest tratament rentabil poate reduce necesitatea instituționalizării cu până la 33% după 6-12 luni de intervenție. Într-unul dintre studiile analizate, după 11 ani de tratament, internarea în căminele de bătrâni a fost întârziată cu până la 557 de zile. Niciun alt tratament nu a obținut anterior astfel de dovezi de îmbunătățire a

calității vieții la un cost atât de scăzut (Olazarán *și colab.,* 2010).

În același studiu, dar pentru alte domenii decât instituționalizarea, cum ar fi cogniția, activitățile vieții de zi cu zi, comportamentul sau starea de spirit, se descrie că magnitudinea efectelor obținute prin intervenții multi-componente este similară cu cele obținute prin terapia farmacologică (a se vedea tabelul 9.4).

Tabelul 9.4. Alte tratamente non-farmacologice în boala Alzheimer și afecțiunile înrudite (în ordinea descrescătoare a mărimii efectului, de la mare la moderat)

Domeniu	*Tipul de tratament*	*Sesiuni și durată*
Bunăstarea personală a îngrijitorului	Ședințe de grup de stimulare cognitivă	30-45 minute; 2-3 pe săptămână; 8-10 săptămâni
Calitatea vieții îngrijitorului	Intervenție multicomponentă pentru pacient și îngrijitor, cu consiliere la domiciliu. Vizite la domiciliu cu îngrijitorul.	60 de minute; De la 1 la fiecare 2 săptămâni până la 2 pe săptămână; 5 săptămâni - 6 luni
Conduită	Ședințe de grup de stimulare cognitivă	30-60 minute; 3-5 pe săptămână; 4- 11 săptămâni
Conduită	Intervenții multicomponente pentru pacient, plus stimulare cognitivă de grup	90 de minute; 1-2 pe săptămână; 10-52 săptămâni
Cogniție	Sesiuni de grup de antrenament cognitiv	45-90 minute; 2-7 pe săptămână; 11-25 zile
Conduită	Intervenții comportamentale în sesiuni individuale sau de grup cu îngrijitorul	60-90 minute; 1 pe săptămână - 1 pe lună; 1-26 săptămâni
Calidad de vida	Intervenție multicomponentă pentru pacient și îngrijitor, cu consiliere la domiciliu. Ședințe individuale cu îngrijitorul.	60-90 min; 1 -2 por semana; 6 semanas-4 meses

Conform analizei terapiilor non-farmacologice în boala Alzheimer, publicată în 2010, există încă suficiente dovezi pentru a face recomandări de tratament pentru boala Alzheimer și tulburările asociate prin: stimulare electrică transcutanată, utilizarea muzicii, stimulare prin masaj și atingere, terapie recreativă, terapie cu lumină, stimulare multisenzorială, servicii de îngrijire temporară și reminiscență, printre altele (Olazarán et *al.,* 2010).

Terapia reminiscenței este una dintre cele mai populare intervenții psihosociale utilizate

în demență. Introdusă în anii 1980, se bazează pe reamintirea și discutarea activităților, evenimentelor și experiențelor trecute cu alte persoane sau cu un grup, folosind o gamă largă de materiale de suport. Acest tratament presupune că memoria îndepărtată rămâne intactă până în stadiile ulterioare ale demenței și poate fi utilizată ca o formă de comunicare cu pacientul. Terapia reminiscenței implică reamintirea evenimentelor trecute cu ajutorul muzicii, fotografiilor sau altor indicii, adesea pregătite cu ajutorul îngrijitorilor. Deși diverse studii - sugerează că această terapie poate îmbunătăți starea de spirit, bunăstarea, unele abilități cognitive și comportamentul, cea mai recentă analiză Cochrane indică faptul că nu se poate trage o concluzie fermă cu privire la eficacitatea sa. Numărul de studii efectuate și calitatea acestora sunt slabe, cu deficiențe metodologice semnificative , în special în ceea ce privește dimensiunea eșantionului și heterogenitatea pacienților (Cotelli *și colab.,* 2012).

În ceea ce privește alte tratamente non-farmacologice, există dovezi inițiale preliminare că tehnicile non-invazive, cum ar fi stimularea magnetică transcraniană și stimularea transcraniană cu curent continuu, pot îmbunătăți funcțiile cognitive afectate la pacienții cu boala Alzheimer, cum ar fi memoria de recunoaștere și limbajul.

Pe de altă parte, există unele dovezi care indică beneficiile exercițiilor fizice . Activitatea fizică joacă un rol în prevenirea și tratamentul bolii Alzheimer (BA). S-a demonstrat că exercițiile fizice moderate și regulate reduc riscul de a dezvolta boala. Odată diagnosticată, exercițiile fizice încetinesc atrofia cerebrală și influențează pozitiv abilitățile cognitive și simptomele depresive prezente la unii pacienți cu Alzheimer. În ceea ce privește cunoașterea, au fost descrise efectele asupra sarcinilor de memorie și a funcțiilor executive , în special atunci când exercițiile fizice sunt efectuate de trei ori pe săptămână (Knochel *et al.,* 2012). În ciuda diverselor dovezi, încă nu există un consens cu privire la parametrii (tipul de exercițiu, frecvența, intensitatea sau durata) pe care ar trebui să îi aibă exercițiile fizice atunci când sunt prescrise pacienților cu Alzheimer și nici cu privire la caracteristicile pe care acești pacienți ar trebui să le posede pentru a beneficia de exerciții fizice.

În cele din urmă, utilizarea tehnologiei (dispozitive de securitate, monitorizarea mișcărilor pacienților, alerte privind utilizarea medicamentelor, comunicare de urgență etc.) în tratamentul AS permite o mai bună acoperire a intervenției, deoarece facilitează un tratament mai lung și mai accesibil.

Există unele date care arată beneficiile tehnologiei în memorarea programărilor, sarcinilor și rutelor, creșterea interacțiunii sociale și monitorizarea medicației. Îngrijitorii raportează, de asemenea, că au mai mult timp liber și că se simt mai confortabil. Per total, tehnologia pare să aibă un impact asupra funcției cognitive și a calității vieții atât a pacienților, cât și a îngrijitorilor, și există dovezi ale potențialei sale utilități clinice (Ballard *et al.,* 2011b). În ciuda interesului crescând, aceste concluzii sunt extrapolate în mare parte din studii observaționale, astfel încât utilizarea tehnologiei în boala Alzheimer nu este încă o recomandare bazată pe dovezi.

9.2.4. Boala Parkinson

Cercetările actuale privind tratamentul non-farmacologic al disfuncției cognitive și al demenței în boala Parkinson (BP) sunt mai limitate din punct de vedere cantitativ și calitativ decât cele efectuate în cazul îmbătrânirii normale și al bolii Alzheimer (BA). În 2013, a fost publicat un studiu colaborativ internațional care a analizat sistematic eficacitatea intervențiilor non-farmacologice și non-invazive la pacienții cu Parkinson cu și fără deficiențe cognitive. Dintre toate studiile analizate, doar unul a îndeplinit criteriul de a fi un studiu clinic randomizat controlat cu un risc scăzut de bias (un criteriu necesar pentru extrapolarea recomandărilor conform *Institutului Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire* [NICE]). Acest studiu a demonstrat că antrenamentul cognitiv în diverse funcții, efectuat în trei sesiuni de 45 de minute pe săptămână timp de aproximativ o lună, a fost eficient în îmbunătățirea atenției, vitezei de procesare a informațiilor, memoriei, funcțiilor vizuospațiale și vizuoconstructive și funcțiilor executive (capacitatea de inhibiție/comutare, fluența verbală semantică, planificarea și rezolvarea problemelor) la pacienții cu Parkinson. Nu s-au observat efecte asupra măsurătorilor generale ale cunoașterii, cum ar fi MMSE sau *Examinarea Cognitivă Addenbrooke.* Trebuie menționat că acesta este singurul studiu de acest fel publicat până în prezent și a fost realizat cu puțini participanți și fără o monitorizare pe termen lung (Hindle *et al.,* 2013).

Având în vedere celelalte descoperiri analizate de Hindle *și colab.* (2013), este clar că există și alte dovezi, mai puțin solide, care indică, de asemenea, influența antrenamentului cognitiv asupra performanței neuropsihologice a pacienților cu Parkinson. În ciuda acestui fapt, încă lipsesc date specifice privind caracteristicile antrenamentului cognitiv eficient . Și aceste date sunt și mai puțin concrete, dacă nu chiar inexistente, pentru pacienții cu Parkinson care au dezvoltat demență. De asemenea, merită clarificat faptul că utilizarea jocurilor populare precum Wii pentru antrenamentul cognitiv în boala Parkinson nu are în prezent un sprijin științific suficient.

Pe lângă antrenamentul cognitiv, exercițiile fizice par să îmbunătățească performanța funcției executive la persoanele cu boala Parkinson (BP). Cu toate acestea, tipul și cantitatea de exerciții necesare nu au fost încă stabilite și nici efectele exercițiilor fizice efectuate singure nu au fost distinse de cele ale exercițiilor fizice efectuate împreună cu alții (Hindle *et al.,* 2013). Cu toate acestea, este de așteptat ca beneficiile să fie clarificate în curând, având în vedere că există dovezi că exercițiile fizice regulate la vârsta mijlocie reduc riscul de a dezvolta boala, îmbunătățesc aspectele fizice (cum ar fi forța, echilibrul și viteza mersului) și, în general, produc beneficii în modelele animale de parkinsonism, pe lângă cele deja descrise la oameni sănătoși și alte boli. Prin urmare, ideea predominantă de acum câțiva ani, conform căreia exercițiile fizice nu erau o strategie de reabilitare recomandată pentru persoanele diagnosticate cu BP sau că ar putea chiar agrava boala, nu mai este susținută.

În așteptarea unor date concrete privind specificul antrenamentului cognitiv și al

exercițiilor fizice, unele studii sugerează că cea mai bună abordare este o combinație de terapii non-farmacologice. Utilizarea combinată a antrenamentului cognitiv, a antrenamentului în activitățile vieții de zi cu zi și a antrenamentului psihomotor (de exemplu, mersul nordic) duce la rezultate cognitive generale mai bune și chiar la o calitate a vieții îmbunătățită pentru pacienții cu boala Parkinson decât intervențiile cu mai puține componente. Din nou, aceste rezultate sunt preliminare, deoarece provin în principal dintr-un studiu cu o urmărire de 6 luni, dar fără un grup de control (Hindle *et al.,* 2013).

Folosind tehnici de stimulare cerebrală neinvazive, cum ar fi stimularea transcraniană cu curent continuu sau stimularea magnetică repetitivă transcraniană , s-au obținut modificări ale unor funcții executive și o reducere a simptomelor depresive la pacienții cu boala Parkinson. Cu toate acestea, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență, având în vedere că cea mai lungă perioadă de urmărire de până acum a fost de 8 săptămâni de la încheierea stimulării (Hindle *et al.,* 2013).

În ceea ce privește alte simptome comune în boala Parkinson (BP), cum ar fi depresia și anxietatea, au fost implementate diverse intervenții psihologice, inclusiv terapia cognitiv-comportamentală, grupurile de psihodramă, terapia educațională , terapia comportamentală și programele de reabilitare multidisciplinare. Până în prezent, terapia cognitiv-comportamentală a fost cea mai studiată, demonstrând potențial în ameliorarea simptomelor de depresie și anxietate la pacienții cu Parkinson. Din nou, studiile sunt limitate și nu controlează efectul grupului singur asupra acestor simptome și nici terapia farmacologică concomitentă. Mai mult, în ciuda potențialului lor, niciuna dintre aceste intervenții psihologice nu a demonstrat că menține îmbunătățirile stării de spirit și ale anxietății după încheierea tratamentului . Poate că soluția constă în începerea tratamentului mai devreme sau în sprijinirea pacientului pentru o perioadă mai lungă, având în vedere că, într-o boală degenerativă, ceea ce se întâmplă la un moment dat poate fi foarte diferit de ceea ce se va întâmpla câteva luni mai târziu (Yang *et al.,* 2012).

9.2.5. Scleroză multiplă

Scleroza multiplă (SM) este o altă boală neurodegenerativă care a primit o atenție specială, posibil datorită frecvenței sale și prezenței declinului cognitiv la o vârstă fragedă. Dacă, înainte de a dezvolta SM, o persoană este activă în activități de agrement (lectură, puzzle-uri, creație artistică, interpretare muzicală etc.), declinul cognitiv este mai rezistent la atrofia cerebrală subiacentă . Ca și în cazul altor boli, îmbogățirea intelectuală pare să aibă un efect protector.

Odată ce boala se manifestă, apar îndoieli cu privire la eficacitatea reabilitării neuropsihologice în abordarea afectării memoriei, a pierderii eficienței în procesarea informațiilor (memoria de lucru și viteza de procesare a informațiilor) și a disfuncțiilor executive care însoțesc pacienții cu scleroză multiplă.

În 2011, a fost publicată o analiză Cochrane care a inclus studii controlate randomizate

sau cvasi-randomizate la pacienți cu scleroză multiplă care au beneficiat de reabilitare neuropsihologică. Toate studiile incluse în analiză au comparat eficacitatea tehnicii utilizate cu cea a unei tehnici de control sau cu performanța unui grup care nu a primit tratament. Această analiză interesantă a demonstrat că antrenamentul cognitiv (care în studiile analizate fusese efectuat folosind tehnici computerizate precum RehaCom, CogniFit sau BrainStim) a produs efecte pozitive asupra *duratei memoriei* , memoriei de lucru și memoriei vizuale imediate. Cu toate acestea, acest antrenament nu a demonstrat efecte semnificative asupra atenției, memoriei verbale imediate , memoriei întârziate, funcțiilor executive și verbale sau asupra depresiei, calității vieții sau oboselii. Menținerea acestor efecte pe termen lung nu a putut fi demonstrată nici ea. Este adevărat că studiile analizate au fost extrem de eterogene în ceea ce privește severitatea pacienților incluși și caracteristicile intervențiilor (numărul de sesiuni a variat de la 8 la 36, durata tratamentului de la 4 săptămâni la 4 luni, iar frecvența sesiunilor de la 1 la 5 ori pe săptămână). Poate că această eterogenitate a împiedicat analizele combinate să demonstreze eficacitatea reabilitării în alte funcții decât memoria. Deocamdată, medicii care lucrează cu pacienți afectați de scleroză multiplă ar putea considera util să ia în considerare studiile individuale analizate de Rosti-Otajárvi și Hamalainen (2011). Iar pentru cei care doresc să contribuie la elucidarea a ceea ce constituie reabilitarea neuropsihologică optimă în scleroza multiplă, aceiași autori oferă recomandări pentru studii viitoare.

Pe lângă utilizarea metodelor computerizate pentru îmbunătățirea performanței învățării și a memoriei în scleroza multiplă, au fost deja recomandate și alte metode de reabilitare mai clasice, cum ar fi: *tehnica memoriei Story* (prin care pacienții sunt învățați să faciliteze învățarea folosind contextul și imaginația) și strategia *autogenerării* (bazată pe faptul că memoria este superioară dacă stimulii sunt generați de sine, mai degrabă decât de alții) (Rosti-Otajárvi și Hámáláinen, 2011).

Având în vedere rezultatele prezentate și în așteptarea posibilității de a specifica caracteristicile exacte ale celei mai bune reabilitări pentru a obține o îmbunătățire a memoriei , se pare că reabilitarea neuropsihologică s-a dovedit a fi eficientă în acest domeniu cognitiv.

Interesant este că în 2012 a fost publicată o analiză Cochrane cu criterii mai restrictive decât cea anterioară, care, de exemplu, a inclus doar studii care utilizau tehnici specifice de reabilitare a memoriei. Astfel, studiile incluse au folosit tehnici care vizau modificarea - performanței memoriei prin practică continuă, utilizarea de ajutoare interne și/sau externe sau prin predarea pacienților a unor strategii pentru a face față problemelor lor de memorie. Conform acestei analize, nu au existat dovezi suficiente pentru a demonstra că pacienții cu scleroză multiplă care urmează un tratament de reabilitare a memoriei prezintă performanțe de memorie mai bune sau abilități funcționale îmbunătățite în viața de zi cu zi, comparativ cu pacienții care nu urmează tratament sau sunt tratați cu un placebo (Das Nair *și colab.,* 2012). În acest moment, merită luat în considerare faptul că problema ar putea să nu fie că tehnicile de reabilitare a memoriei nu funcționează, ci mai degrabă că studiile selectate sunt insuficiente sau nu sunt suficient de robuste pentru a le demonstra eficacitatea.

Urgența de a găsi tratamente adecvate pentru atenuarea declinului cognitiv în scleroza multiplă a determinat diverse grupuri de cercetare să lucreze rapid și în paralel, ajungând la concluzii aparent contradictorii, care pot fi complementare intern.

În această dezvoltare rapidă și promițătoare a cercetării în reabilitarea neuropsihologică, prezintă un interes deosebit noile studii care încep să demonstreze modificări compensatorii în funcționarea cortexului prefrontal și cingular la pacienții cu scleroză multiplă care au beneficiat de reabilitare (indiferent de funcția reabilitată).

Până în prezent, majoritatea studiilor nu au demonstrat existența unor metode eficiente de reabilitare neuropsihologică pentru performanța cognitivă generală, disfuncția executivă sau încetinirea vitezei de procesare a informațiilor atât de răspândită în scleroza multiplă (Rosti-Qtajarvi și Ha malainen, 2011).

Poate că reabilitarea neuropsihologică singură, mai degrabă decât o intervenție multicomponentă (inclusiv exerciții fizice), va duce la o îmbunătățire mai generalizată. În ceea ce privește exercițiile fizice, este dificil de determinat tipul ideal pentru persoanele cu scleroză multiplă. Deși caracteristicile specifice sunt necunoscute, există dovezi ale efectelor pozitive ale exercițiilor fizice asupra mobilității, participării, oboselii și calității vieții pentru cei care le practică. Practicarea lor a fost, de asemenea, legată de o reducere a atrofiei cerebrale. Efectul exercițiilor aerobice asupra performanței cognitive a fost mai puțin studiat, deși pare să îmbunătățească una dintre funcțiile cele mai afectate la pacienții cu scleroză multiplă: viteza de procesare a informațiilor.

În ceea ce privește un alt simptom comun, tulburările de dispoziție, există unele dovezi care susțin utilizarea abordărilor cognitiv-comportamentale în tratarea simptomelor depresive și îmbunătățirea adaptării la și acceptării bolii. În studiile clinice randomizate controlate, administrarea nu doar a îngrijirilor standard, ci și a terapiei cognitiv-comportamentale, chiar și prin telefon, a redus depresia și a crescut afectul pozitiv la persoanele cu scleroză multiplă, îmbunătățindu-le calitatea vieții. Se pare că nu există o diferență clară între beneficiile obținute prin psihoterapie și cele obținute prin tratament farmacologic , deși efectele secundare ale acestuia din urmă ar trebui luate în considerare.

În cele din urmă, trebuie menționat că a fost descrisă o scădere a calității vieții la pacienții cu scleroză multiplă care au fost supuși unei evaluări neuropsihologice, dar nu au beneficiat ulterior de intervenție neuropsihologică. Prin urmare, într-o boală neurodegenerativă care afectează tinerii aflați în floarea vârstei, este deosebit de important ca evaluarea neuropsihologică să stea la baza intervenției cognitive, care, bineînțeles, va fi bazată pe dovezi.

Literatură

În scopul punerii în practică a unor principii ecologice, economice și practice, lista completă și actualizată a surselor bibliografice utilizate de autori în această carte este disponibilă pe site-ul editurii: **www.editorial.sintesis.com** .

Părțile interesate îl pot descărca și utiliza după cum consideră de cuviință : îl pot păstra, îl pot imprima, îl pot folosi în munca lor etc.

Albert, M.S.; DeKosky, S.T.; Dickson, D.; Dubois, B.; Feldman, H.H.; Fox, NC; Gamst, A.; Holtzman, D.M.; Jagust, W.J.; Petersen, R.C. Snyder, P.J.; Carrillo, MC; Thies, B. și Phelps, CH (2011): „Diagnosticul deficienței cognitive ușoare cauzate de boala Alzheimer: recomandări din partea grupurilor de lucru ale Institutului Național pentru Îmbătrânire - Asociația Alzheimer privind ghidurile de diagnostic pentru boala Alzheimer .” *Alzheimer's & dementia,* 7: 270-279.

Armstrong, MJ; Litvan, I.; Lang, AE; Bak, TH; Bhatia, KP; Borroni, B.; Boxer, AL; Dickson, DW; Grossman, M.; Hallett, M.; Josephs, CA; Kertesz, A.; Lee, SE; Miller, BL; Reich, SG; Riley, DE; Tolosa, E.; Troster, AI; Vidailhet, M. și Weiner, WJ (2013). *Neurology ,* 80: 496-503.

Ballard, C.; Gauthier, S.; Corbett, A.; Brayne, C.; Aarsland, D. și Jones E. (2011a) . *Lancet Neurology,* 377: 1019-1031.

Bartrés-Faz, D. și Arenaza-Urquijo, E. M. (2011): „Corelații imagistice structurale și funcționale ale ipotezelor cognitive și ale rezervei cerebrale în îmbătrânirea sănătoasă și patologică ”. *Brain topography* , 24: 340-357.

Benedict, RHB și Zivadinov, R. (2011): „Factori de risc pentru și gestionarea disfuncției cognitive în scleroza multiplă”. *Nature reviews Neurology* , 7: 332-342.

Caballol, N.; Martí, MJ, y Tolosa, E. (2007): „Disfuncție cognitivă și demență în boala Parkinson”. *Tulburări de mișcare* , 22: S358-S366.

Cerami, C.; Scarpini, E.; Cappa, SF și Galimberti, D. (2012): „Degenerarea lobară frontotemporală: cunoștințe actuale și provocări viitoare”. *Journal of Neurology,* 259: 2278-2286.

Chiaravalloti, ND și DeLuca, J. (2008): „Deficiențe cognitive în scleroza multiplă”. *Lancet Neurology,* 7: 1139-1151.

Drag, LL și Bieliauskas, LA (2010): „Recenzie contemporană 2009: îmbătrânirea cognitivă”. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* , 23: 75-93.

Emre, M.; Aarsland, D.; Brown, R.; Burn, DJ; Duyckaerts, C.; Mizuno, Y.; Broe, GA; Cummings, J.; Dickson, DW; Gauthier, S.; Goldman, J.; Goetz, C.; Korczyn, A.; Lees, A.; Levy, R.;

Litvan, I.; McKeith, I.; Olanow, W.; Poewe, W.; Quinn, N.; Sam paio, C.; Tolosa, E., y Dubois, B. (2007): „Criterii clinice de diagnostic pentru demența asociată cu boala Parkinson". *Movement disorders,* 22: 1689-1707.

Filippi, M. și Agosta, F. (2011): „Întreruperea conectivității structurale și funcționale a rețelei în boala Alzheimer studiată cu tehnici de imagistică prin rezonanță magnetică". *Journal of Alzheimer's disease,* 24: 455-474.

Filippi, M. și Roca, MA (2011): „Imagistica prin rezonanță magnetică a sclerozei multiple". *Radiology,* 259: 659-681.

Gorelick, PB; Scuteri, A.; Black, SE; Decarli, C.; Greenberg, SM; ladecola, C.; Launer, LJ; Laurent, S.; Lopez, OL; Nyenhuis, D.; Petersen, RC; Schneider, JA; Tzourio, C.; Arnett, DK; Bennett, DA; Chui, HC; Higashida, R. T.; Lindquist , R.; Nilsson, PM; Roman, GC; Sellke, FW; Seshadri, S., și Asociația Americană a Inimii, Consiliul pentru Accident Vascular Cerebral, Consiliul pentru Epidemiologie și Prevenire, Consiliul pentru Asistență Medicală Cardiovasculară, Consiliul pentru Radiologie și Intervenție Cardiovasculară și Consiliul pentru Chirurgie Cardiovasculară și Anestezie. (2011): „Contribuțiile vasculare la deficiența cognitivă și demență: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății din partea Asociației Americane a Inimii/Asociației Americane pentru Accident Vascular Cerebral". *Stroke,* 42: 2672-2713.

Hachinski, V.; ladecola, C.; Petersen, RC; Breteler, MM; Nyenhuis, DL; Black, SE; Powers, WJ; DeCarli, C.; Merino, JG; Kalaria, RN; Vinters, H. V.; Holtzman , DM; Rosenberg, GA; Wallin, A.; Dichgans, M.; Marler, J. R., și Leblanc, GG (2006): „Standardele de armonizare privind deficiența cognitivă vasculară ale Institutului Național pentru Tulburări Neurologice și Accident Vascular Cerebral - Rețelei Canadiene de Accident Vascular Cerebral". *Stroke* , 37: 2220-2241 .

Harciarek, M. și Kertesz, A. (2011): „Afaziile progresive primare și contribuția lor la cunoștințele contemporane despre relația creier-limbaj". *Neuropsychology Review,* 21: 271-287.

Hindle, JV; Petrelli, A.; Clare, L. și Kalbe, E. (2013): „Îmbunătățirea nonfarmacologică a funcției cognitive în boala Parkinson: o analiză sistematică". *Tulburări de mișcare.* doi: 10.1002/mds.25377.

Huckans, M.; Hutson, L.; Twamley, E.; Jak, A.; Kaye, J. și Storzbach, D. (2013): „Eficacitatea terapiilor de reabilitare cognitivă pentru deficiența cognitivă ușoară (MCI) la adulții în vârstă: în direcția unui model teoretic și a unor intervenții bazate pe dovezi". *Neuropsychology review,* 23: 63-80.

Jack, CR Jr. (2011): „Grupul de lucru pentru biomarkerii Alzheimer din cadrul Alianței pentru Cercetarea Îmbătrânirii: RMN structural". *Neurobiologia îmbătrânirii,* 32: S48-S57.

Jack, CR Jr. (2012): „Boala Alzheimer: noi concepte despre neurobiologia sa și rolul clinic pe care îl va juca imagistica". *Radiology,* 263: 344-361.

Jack, CR; Knopman, DS; Weigand, SD; Wiste, HJ; Vemuri, P.; Lowe, V.; Kantarci, K.; Gunter, JL; Senjem, ML; Ivnik, RJ; Roberts, RO; Rocca, WA; Boeve, BF și Petersen, RC (2012): „O abordare operațională a criteriilor Institutului Național pentru Îmbătrânire - Asociația Alzheimer pentru boala Alzheimer preclinică". *Annals of Neurology,* 71: 765-775.

Kawai, Y.; Suenaga, M.; Watanabe, H. și Sobue, G. (2009): „Deficiențe cognitive în degenerarea spinocerebeloasă". *European Neurology,* 61: 257-268.

Kehagia, AA; Barker, RA și Robbins, T. W. (2010): „Eterogenitatea neuropsihologică și clinică a deficienței cognitive și a demenței la pacienții cu boala Parkinson ". *Lancet Neurology* , 9: 1200-1213.

Kiernan, MC; Vucic, S.; Cheah, BC; Turner, MR; Eisen, A.; Hardiman, O.; Burrell, JR și Zoing, MC (2011): „Scleroză laterală amiotrofică". *Lancet,* 377: 942-955.

Masdeu, JC; Kreisl, WC și Berman, KF (2012): „Neurobiologia bolii Alzheimer definită prin neuroimagistică". *Current opinion in Neurology* , 25: 410-420.

McKeith, I. (2007): „Demență cu corpi Lewy". *Manual de neurologie clinică* , 84: 531-548.

McKhann, G. M; Knopman, DS; Chertkowe, H.; Hyman, BT; Jack, CR Jr.; Kawash, CH; Klunk, WE; Koroshetz, WJ; Manly, JJ; Mayeux, R.; Mohs, RC; Morris, JC; Rossor, MN; Scheltens, P.; Carrillo, MC; Thies, B.; Weintraub, S. și Phelps, CH (2011): „Diagnosticul demenței cauzate de boala Alzheimer: Recomandări din partea grupurilor de lucru ale Institutului Național pentru Îmbătrânire - Asociația Alzheimer privind ghidurile de diagnostic pentru boala Alzheimer". *Alzheimer's & dementia,* 7: 263-269.

O'Brien, JT; Erkinjuntti, T.; Reisberg, B.; Roman, G.; Sawada, T.; Pantoni, L.; Bowler, JV; Ballard, C.; DeCarli, C.; Gorelick, PB; Rockwood, K.; Burns, A.; Gauthier, S. și DeKosky, ST (2003): „Insuficiență cognitivă vasculară". *Lancet Neurology* , 2: 89-98.

Olazarán, J.; Reisberg, B.; Clare, L.; Cruz, I.; Peña-Casanova, J.; Del Ser, T.; Woods, B.; Beck, C.; Auer, S.; Lai, C.; Spector, A.; Fazio, S.; Bond, J.; Kivipelto, M.; Brodaty, H.; Rojo, JM; Collins, H.; Teri, L.; Mittelman, M.; Orrell, M.; Feldman, HH, y Muñiz, R. (2010): „Terapii nonfarmacologice în boala Alzheimer: o revizuire sistematică a eficacității". *Demența și tulburările cognitive geriatrice,* 30: 161-178.

Paulsen, JS (2011): „Deficiențe cognitive în boala Huntington: diagnostic și tratament ". *Rapoarte actuale de neurologie și neuroștiință,* 11: 474-483.

Petersen, RC (2011): „Deficiență cognitivă ușoară". *New England Journal of Medicine;* 364: 2227-2234.

Ramagopalan, SV; Dobson, R.; Meier, UC și Giovannoni, G. (2010): „Scleroza multiplă : factori de risc, prodroame și potențiale căi cauzale". *Lancet Neurology* , 9: 727-739.

Rascovsky, K.; Hodges, JR; Knopman, D.; Mendez, MF; Kramer, JH; Neuhaus, J.; Van Swieten, JC; Seelaar, H.; Dopper, EG; Onyike, CU; Hillis, AE; Josephs, CA; Boeve, BF; Kertesz, A.; Seeley, WW; Rankin, KP; Johnson, JK; Gor- no-Tempini, ML; Rosen, H.; Prioleau-Latham, CE; Lee, A.; Kipps, CM; Lillo, P.; Piguet, O.; Rohrer, JD; Rossor, MN; Warren, JD; Fox, NC; Galasco, D.; Somon, DP; Negru, SE; Mesulam, M.; Weintraub, S.; Dickerson, BC; Diehl-Schmid, J.; Pasquier, F.; Deramecourt, V.; Lebert, F.; Pijnenburg, Y.; Chow, TW; Manes, F.; Grafman, J.; Cappa, SF; Freedman, M.; Grossman, M. și Miller, BL (2011): „Sensibilitatea criteriilor de diagnostic revizuite pentru varianta comportamentală a demenței frontotemporale". *Brain,* 134: 2456-2477.

Redjak, K.; Jackson, S. și Giovannoni, G. (2010): „Scleroza multiplă: o prezentare generală practică pentru medici". *British Medical Bulletin,* 95: 79-104.

Reijnders, J.; Van Heugten, C. și van Boxtel, M. (2013): „Intervenții cognitive la adulții în vârstă sănătoși și la persoanele cu deficiențe cognitive ușoare: o analiză sistematică ". *Ageing Research Reviews* , 12: 263-275.

Respondek, G.; Roeber, S.; Kretzschmar, H.; Troakes, C.; Al-Sarraj, S.; Gelpi, E.; Gaig, C.; Chiu,

WZ; van Swieten, JC; Oertel, WH și Hoglinger, G. U. (2013): „Acuratețea criteriilor Institutului Național pentru Tulburări Neurologice și Accidentului Vascular Cerebral/Societății pentru Paralizie Supranucleară Progresivă și a criteriilor de neuroprotecție și istoric natural în sindroamele Parkinson-son plus pentru diagnosticul paraliziei supranucleare progresive". *Movement disorders,* 28: 504-509.

Ross, CA și Tabrizi, SJ (2011): „Boala Huntington: de la patogeneza moleculară la tratamentul clinic". *Lancet Neurology,* 10: 83-98.

Rosti-Otajarvi, EM și Hamalainen, PI (2011): „Reabilitare neuropsihologică pentru scleroza multiplă". *Baza de date Cochrane a recenziilor sistematice* , 9: CD009131.

Sahathevan, R.; Brodtmann, A. și Donnan, GA (2012): „Demența, accidentul vascular cerebral și factorii de risc vascular; o analiză". *International Journal of Stroke* , 7: 61-73.

Seelaar, H.; Rohrer, JD; Pijnenburg, YA; Fox, NC și Van Swieten, JC (2011): „Eterogenitatea clinică, genetică și patologică a demenței frontotemporale: o analiză". *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* , 82: 476-486.

Selnes, OA și Vinters, HV (2006): „Deficiență cognitivă vasculară". *Nature Clinical Practice Neurology* , 2: 538-547.

Shoulson, I. și Young, AB (2011): „Etape importante în boala Huntington". *Movement Disors ,* 26: 1127-1133.

Snowden, M.; Steinman, L.; Mochan, K.; Grodstein, F.; Prohaska, TR; Thurman, DJ; Brown, DR; Laditka, JN; Soares, J.; Zweiback, DJ; Little, D. și Anderson, LA (2011): „Efectul exercițiilor fizice asupra performanței cognitive la adulții în vârstă care locuiesc în comunitate: o analiză a studiilor de intervenție și recomandări pentru practica și cercetarea în domeniul sănătății publice". *Journal of the American Geriatrics Society* , 59: 704-716.

Thal, DR; Grinberg, LT, și Attems, J. (2012): „Demența vasculară: diferite forme de afecțiuni vasculare contribuie la dezvoltarea demenței la creierul persoanelor în vârstă". *Experimental Gerontology* , 47: 816-824.

Troster, AI (2008): „Caracteristici neuropsihologice ale demenței cu corpi Lewy și ale bolii Parkinson cu demență: diferențiere, detectare precoce și implicații pentru «insuficiența cognitivă ușoară» și biomarkeri". *Neuropsychology review,* 18: 103-119.

Tsermentseli, S.; Leigh, PN și Goldstein, L. H. (2012): „Anatomia deficienței cognitive în scleroza laterală amiotrofică: mai mult decât disfuncția lobului frontal". *Cortex ,* 48: 166-182.

Wenning, GK; Geser, F.; Krismer, F.; Seppi, K.; Duerr, S.; Boesch, S.; Kollensperger, M.; Goebel, G.; Pfeiffer, KP; Barone, P.; Pellecchia, MT; Quinn, NP; Kou- couni, V.; Fowler, CJ; Schrag, A.; Mathias, CJ; Galaad, N.; Gurevici, T.; Dupont, E.; Ostergaard, K.; Nilsson, CF; Widner, H.; Oertel, W.; Eggert, KM; Albanese, A.; Del Sorbo, F.; Toulouse, E.; Cardozo, A.; Deuschl, G.; Hellriegel, H.; Klockgether, T.; Dodel, R.; Sampaio, C.; Coelho, M.; Djaldetti, R.; Melamed, E.; Gasser, T.; Kamm, J.; Meco, G.; Colosimo, C.; Rascol, O.; Meissner, WG; Tison, F.; Poewe, W. și Grupul European de Studiu privind Atrofia Multisistemică. (2013): „Istoria naturală a atrofiei multisistemice: un studiu prospectiv de cohortă europeană". *Lancet Neurology* , 12: 264-274.

Wenning, GK; Litvan, I. și Tolosa, E. (2011): „Evenimente importante în parkinsonismele atipice și secundare". *Movement Disorders,* 26: 1083-1095.

Williams, DR și Lees, AJ (2009): „Paralizia supranucleară progresivă: concepte clinicopatologice

și provocări diagnostice”. *Lancet Neurology,* 8.

booksmedicos.org